

Eine neue Variante der Heck-Reaktion zur Darstellung antileishmanieller Paullone

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von
Christina Johanna Reichwald
aus Helmstedt

1. Referent:	Professor Dr. Conrad Kunick
2. Referent:	Professor Dr. Hermann Wätzig
eingereicht am:	10.03.2008
mündliche Prüfung (Disputation) am:	09.06.2008
Druckjahr 2008	

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen:

Kunick, C., Reichwald, C., Dunkel, U., Jaffe, C., Shimony, O.: 2-(3-Aryl-3-oxopropen-1-yl)-9-*tert*-butyl-paullones: A new anti-leishmanial chemotype. U. S. Provisional Patent Application NO. 60/950,394, angemeldet 18.07.2007 durch die Yissum Technology Transfer Company der Hebrew University of Jerusalem (Israel) zusammen mit der Technischen Universität Braunschweig.

Reichwald, C., Shimony, O., Dunkel, U., Sacerdoti-Sierra, N., Jaffe, C., Kunick, C.: 2-(3-Aryl-3-oxopropen-1-yl)-9-*tert*-butyl-paullones: A new anti-leishmanial chemotype. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 659–665.

Reichwald, C., Shimony, O., Sacerdoti-Sierra, N., Jaffe, C., Kunick, C.: A new Heck reaction modification using ketone Mannich bases as enone precursors: Parallel synthesis of antileishmanial chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1985-1989.

Tagungsbeiträge:

Reichwald, C., Kunick, C.: Novel palladium-catalyzed Heck-type reaction for synthesis of chalcone derivatives. (Poster) Helsinki Drug Research 2006, Helsinki, Finnland (2006).

Abstract: *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, 28, Suppl. 1, S23.

Reichwald, C., Shimony, O., Sacerdoti-Sierra, N., Jaffe, C., Kunick, C.: Synthesis of a new anti-leishmanial lead structure by a novel Heck-type reaction. (Poster) 234th ACS National Meeting, Boston, USA (2007).

Reichwald, C., Shimony, O., Sacerdoti-Sierra, N., Jaffe, C., Kunick, C.: Synthese einer antileishmaniellen Verbindungsklasse durch eine neue Modifizierung der Heck-Reaktion. (Kurzvortrag) DPhG-Jahrestagung, Erlangen (2007).

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Februar 2005 bis März 2008 am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Conrad Kunick,

dem ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas sowie seine engagierte Betreuung und Unterstützung sehr herzlich danken möchte.

Mein besonderer Dank gilt auch
Herrn Prof. Dr. Hermann Wätzig
für die Übernahme des Koreferats.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung und Problemstellung	1
1.1 Leishmaniose	1
1.1.1 Vorkommen und Einteilung	1
1.1.2 Erreger und Lebenszyklus	4
1.1.3 Krankheitsbilder	8
1.1.4 Therapieoptionen der Gegenwart und der Zukunft	12
1.1.4.1 Fünfwertige Antimonverbindungen	13
1.1.4.2 Amphotericin B	15
1.1.4.3 Pentamidin	17
1.1.4.4 Miltefosin	19
1.1.4.5 Paramomycin	21
1.1.4.6 Sitamaquin	23
1.1.4.7 Chalkone	24
1.1.4.8 Paullone	28
1.2 Aufgabenstellung	31
2 Synthesen	35
2.1 Synthese von 3,4-Dihydro-1 <i>H</i> -1-benzazepin-2,5-dionen als Edukte	35
2.2 Synthese von 7,12-Dihydroindolo[3,2- <i>d</i>][1]benzazepin-6(5 <i>H</i>)-onen und 8- <i>tert</i> -Butyl-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5- <i>b</i>]indol- 5(4 <i>H</i>)-on	39

2.3	Synthese von 2-Vinylpaullonen	42
2.4	Entwicklung einer neuen Modifizierung der Heck-Reaktion zur Synthese von Chalkonen	47
2.4.1	Möglichkeiten der Chalkon-Synthese	47
2.4.2	Allgemeines über die Heck-Reaktion und ihr Einsatz zur Synthese von Chalkonen	51
2.4.3	Synthese von 4-Halogenphenylbenzamidinen	60
2.4.4	Synthese von aromatischen Keton-Mannichbasen	61
2.4.5	Untersuchungen zur Optimierung der Heck-Reaktion mit Keton-Mannichbasen	62
2.4.5.1.	Art und Menge des Palladiumkatalysatorsystems	62
2.4.5.2	Anwendung weiterer Keton-Mannichbasen und Iodaromaten	69
2.4.5.3	Reaktivität von Brom- und Chloraromaten	80
2.5	Synthese von 2-[(1 <i>E</i>)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullonen	82
2.5.1	Upscaling der Synthese von 9- <i>tert</i> -Butyl-2-[(1 <i>E</i>)-3-(2-furyl)- 3-oxo-1-propenyl]paullon (59n)	84
2.6	Synthese von Aminoalkoxypaullonen	85
2.6.1	Synthese des Edukts zur Anknüpfung von Aminoalkylresten: 9- <i>tert</i> -Butyl-2-hydroxypaullon	86
2.6.2	Synthese von Bromalkoxypaullonen	87
2.6.3	Synthese von Paullonen mit tertiären Aminogruppen	88
2.6.4	Synthese von 2-(3-Aminopropoxy)-9- <i>tert</i> -butylpaullon	92

2.7	Synthese von 2-Amino-9- <i>tert</i> -butylpaullon und eines acylierten Derivats	94
2.7.1	Einführung einer Azidfunktion durch Cu-katalysierte Synthese und anschließende Reduktion des Azids zum Amin	94
2.7.2	Acetylierung von 2-Amino-9- <i>tert</i> -butylpaullon	98
3	Antileishmanielle Aktivität	99
3.1	Assays zur Bestimmung der antileishmaniellen Aktivität: Grundüberlegungen	99
3.2	Aufbau der Assays	102
3.2.1	AlamarBlue [®] -Assay zur Bestimmung der leishmaniziden Aktivität	102
3.2.2	Untersuchungen zur Wachstumshemmung von Amastigoten in infizierten Makrophagen	103
3.2.3	Untersuchungen zur Toxizität gegenüber Wirtszellen	105
3.3	Antileishmanielle Wirkung von Paullonen	106
3.3.1	Ergebnisse ausgewählter Verbindungen der Arbeitskreis-internen-Substanzbibliothek	108
3.3.2	Antileishmanielle Aktivität der 7,12-Dihydroindolo[3,2- <i>d</i>][1]-benzazepin-6(5 <i>H</i>)-one 27 , des Thieno-Analogons 28 und der 2-Vinylpaullone 30 und 31a	111
3.3.3	Antileishmanielle Aktivität der 2-[(1 <i>E</i>)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]-paullone 59	115
3.3.4	Antileishmanielle Aktivität der Paullone mit Aminogruppenhaltigen Seitenketten	120

3.3.5	Antileishmanielle Aktivität von auf dem Markt bzw. in klinischen Prüfungen befindlichen Arzneistoffen	124
3.4	Antileishmanielle Aktivität von Chalkonen	127
3.4.1	Antileishmanielle Aktivität ausgewählter Chalkone der Reihe 58	127
3.4.2	Antileishmanielle Aktivität von literaturbekannten Chalkonen	129
4	Zusammenfassung	132
	Summary	136
5	Experimenteller Teil	140
5.1	Allgemeines	140
5.2	Synthesen und analytische Daten	146
5.3	Erläuterungen zur Durchführung der biologischen Assays und der Bestimmung der Toxizität gegenüber Wirtszellen	251
5.4	Erweiterte Tabelle mit Literaturangaben zur antileishmaniellen Wirkung von auf dem Markt bzw. in klinischen Prüfungen befindlichen Arzneistoffen	256
6	Literaturverzeichnis	258

Abkürzungsverzeichnis

A	Amastigoten
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
ADME	Adsorption-Distribution-Metabolisierung-Elimination: Beschreibender Überbegriff für die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneistoffs
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
aliph.	aliphatisch
arom.	aromatisch
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Ar	Aryl
AT	Adenosin-Tymin
ATP	Adenosintriphosphat
AxA	axenische Amastigoten
ber.	berechnet
bzw.	beziehungsweise
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CHN	Elementaranalyse
clogP	calculated log P (P : Octanol/Wasser-Verteilungs-Koeffizient)
2D	zweidimensional

δ	chemische Verschiebung
Δ	Erhitzen
D	Dublett
Dd	Dublett vom Dublett
DAD	Dioden-Array-Detektor
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
DC	Dünnschichtchromatographie
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonucleic acid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
[D6]DMSO	Hexadeuterodimethylsulfoxid
Dt	Dublett vom Triplett
ED ₅₀	Effective Dose 50%
EI	Elektronenstoß-Ionisation
et al.	et alii (lateinisch : und andere)
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Et ₃ N	Triethylamin
Fa.	Firma
g	Erdbeschleunigung
gef.	Gefunden
GI ₅₀	Growth Inhibition 50%
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Corellation
+I	positiv induktiv
IC ₅₀	Inhibition Concentration 50%

infiz.	Infiziert
Inhibit.	Inhibition
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
Hz	Hertz
h	Stunden
klin.	Klinisch
konz.	Konzentriert
$L.$	Leishmania
Lit.	Literatur
λ_{em}	Emissionswellenlänge
λ_{ex}	Anregungswellenlänge
λ_{max}	Lambda max., Wellenlänge des Absorptionsmaximums
+M	positiv mesomer
-M	negativ mesomer
M	molar
$[M]^{\cdot+}$	Molekülradikalkation
m	Multiplett
Makroph.	Makrophagen
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse pro Ladungseinheit
NAD^+	Nicotinamidadenindinucleotid
$\text{NADH} + \text{H}^+$	Nicotinamidadenindinucleotid, reduzierte Form
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NO-Synthase	Stickstoffmonoxid-Synthase
NT	nicht getestet
q	Quartett

quart.	quartär
Ph	Phenyl
PP _i	Pyrophosphat
ppm	parts per million
prim.	primär
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
sek.	sekundär
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan
TPP	Triphenylphosphin
t	Triplett
t _m	Totzeit
t _s	Nettoretentionszeit
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
%ig	prozentig
UV	Ultraviolettspektroskopie
V / V	Volumen pro Volumen
Zers.	Zersetzung

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Leishmaniose

1.1.1 Vorkommen und Einteilung

Als W. B. Leishman¹ und C. H. Donovan² unabhängig voneinander im Jahr 1903 erstmals den Trypanosomen-ähnlichen Erreger der Leishmaniose isolierten und beschrieben, konnten sie nicht ahnen, dass der durch *Leishmania donovani* und verwandte Arten ausgelöste Krankheitskomplex auch gut 100 Jahre später noch immer von immenser Bedeutung sein würde. Obwohl hierzulande relativ unbekannt und vom Robert Koch Institut den „seltenen und importierten Infektionskrankheiten“ zugeordnet³, stellt eine Infektion mit Leishmanien in vielen Ländern der tropischen und subtropischen Klimazone ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar.

Von den durch den Stich der weiblichen Sandmücke (auch Schmetterlingsmücke genannt⁴) der Gattung Phlebotomus oder Lutzomyia⁵ übertragenen drei Hauptformen der Leishmaniose, der kutanen, mukokutanen und viszerale Leishmaniose, ist die letztere die gefährlichste. Unbehandelt verläuft diese sich auf lebenswichtige Organe erstreckende Erkrankung in der Regel tödlich. Endemiegebiete der Leishmaniosen finden sich in Indien, Südwest-Asien, Afrika, Südeuropa, Zentral- und Südamerika und im Mittleren Osten.

Die Inzidenz aller Erkrankungsformen nimmt seit einiger Zeit stetig zu. Heute sind ca. 350 Millionen Menschen in 88 Ländern direkt von einer

Infektion bedroht, geschätzte 12 Millionen Personen sind bereits erkrankt, wobei jährlich ungefähr 2 Millionen neue Fälle angenommen werden.^{6, 7}

Die World Health Organisation (WHO) hat die Leishmaniose daher als „Kategorie 1-Erkrankung“ eingestuft. Dieser Kategorie werden sich weiter ausbreitende Krankheiten zugeordnet, deren Kontrolle bisher noch nicht gelungen ist.

Tabelle 1-1 gibt einen Eindruck von der steigenden Erkranktenzahl am Beispiel der kutanen Leishmaniose (CL) in ausgewählten Regionen.^{8, 9} Die tatsächliche Inzidenz einer Infektion ist höher, da diese Erkrankungsform oft asymptomatisch abläuft.

Tabelle 1-1: Jährliche Inzidenz von kutaner Leishmaniose (CL) in ausgewählten Regionen

Region	Fälle an kutaner Leishmaniose		
Brasilien	21 800 (1998)	30 550 (1999)	35 000 (2000)
Kabul (Afghanistan)	14 200 (1994)	200 000 (1999)	
Aleppo (Syrien)	3 900 (1998)	4 700 (1999)	5 900 (2000)

Die steigende Fallzahl kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Durch Erschließung von neuem Lebensraum durch den Menschen in Gebieten mit endemisch vorkommender zoonotischer Leishmaniose steigt das Risiko einer Infektion mit Leishmanien. Unter diesem Punkt können die schnelle flächenmäßige Ausbreitung von Städten in einigen

Bereichen und Migrationsbewegungen von nichtimmunen Bevölkerungsgruppen durch wirtschaftliche oder militärische Gründe zusammengefasst werden. Die sozialen Umstände, unter denen neue Siedlungen entstehen, spielen hierbei eine maßgebliche Rolle. Wo viele Menschen mit relativ niedrigem sozialen, Hygiene- und Ernährungsstatus dichtgedrängt wohnen, verbreiten sich Krankheiten in höherem Maße.

Weitere Einflussfaktoren betreffen die Begünstigung der Vermehrung des Vektors Sandmücke. Nach Eingriffen des Menschen in die Natur, wie z.B. Dammbauten im Amazonasbecken, in Saudi Arabien und Tunesien, konnte eine erhöhte Inzidenz der Leishmaniosen beobachtet werden. Die Beendigung von vorbeugenden Maßnahmen wie dem Versprühen von Insektiziden hat u.a. in Bangladesch, Kolumbien, Indien, Iran, Peru und Mittelmeerländern zu einer Vergrößerung des Mückenbestands geführt.^{7, 9}

In Statistiken wird die Belastung der Gesellschaft durch eine Krankheit zur besseren Vergleichbarkeit oft in DALYs (= Disability Adjusted Life Years) angegeben. Hierbei wird die Anzahl an gesunden Lebensjahren geschätzt, die bei einer Erkrankung durch vorzeitigen Tod oder Einschränkungen im Lebensalltag verloren gehen.

Der Weltgesundheitsbericht 2004 präsentiert eine vergleichende Tabelle mit Daten aus dem Jahr 2002. Der Vergleich der weltweiten DALYs der Leishmaniosen (2.09 Millionen) mit denen bedeutender Infektionskrankheiten wie AIDS (84.46 Millionen), Malaria (46.49 Millionen) und Tuberkulose (34.74 Millionen) lässt die Leishmaniose als unbedeutend erscheinen. Bei den parasitär verursachten Tropenkrankheiten wurde jedoch mit Ausnahme der Malaria nur noch für die Lymphatische Filariose (5.78 Millionen) ein höherer Wert geschätzt.¹⁰

Als großes Problem wird zudem die im steigenden Maße auftretende Coinfektion mit dem HI-Virus angesehen.¹¹⁻¹⁴ Bis zu 10% der AIDS-Patienten entwickeln eine Leishmaniose,^{11, 12} wobei die viszerale Leishmaniose die vierthäufigste opportunistisch parasitäre Sekundärerkrankung bei AIDS-Patienten darstellt.¹²

1.1.2 Erreger und Lebenszyklus

Leishmanien sind parasitisch lebende, begeißelte Einzeller, die aus der Familie der Trypanosomatiden stammen und somit eng mit Trypanosomen, den Erregern der Schlafkrankheit und der Chagaskrankheit, verwandt sind.⁵ Bei der Leishmaniose handelt es sich primär um eine zoonotische Erkrankung, wobei der Mensch eher ein zufälliger Wirt ist.¹⁵⁻¹⁷ Je nach Erreger und geographischem Gebiet dienen u.a. Hunde, Opossums, Ratten und andere Nagetiere als Reservoir.¹⁵

Von den 30 bekannten Arten der Gattung *Leishmania* sind ca. 20 Spezies für den Menschen pathogen und für die verschiedenen Formen der Leishmaniose verantwortlich.¹⁸⁻²⁰

Allen *Leishmania*-Arten sind der Übertragungsweg und der Entwicklungszyklus gemeinsam, der im Folgenden anhand von Abbildung 1-1 erläutert wird.

Leishmanien besitzen einen digenetischen Entwicklungszyklus, d.h. es existieren zwei verschiedene Zustandsformen des Parasiten. Die längliche, durch eine Geißel bewegliche Form wird als Promastigot bezeichnet. Sie

lebt und entwickelt sich extrazellulär im Darm von Sandmücken. Es gibt zwei geographisch getrennte Leishmanien-tragende Gattungen der Sandmücke. Während in Zentral- und Südamerika vor allem der Genus *Lutzomyia* an der Übertragung der Parasiten beteiligt ist, sind *Phlebotomus*-Arten die wichtigsten Vektoren in der „Alten Welt“.²¹

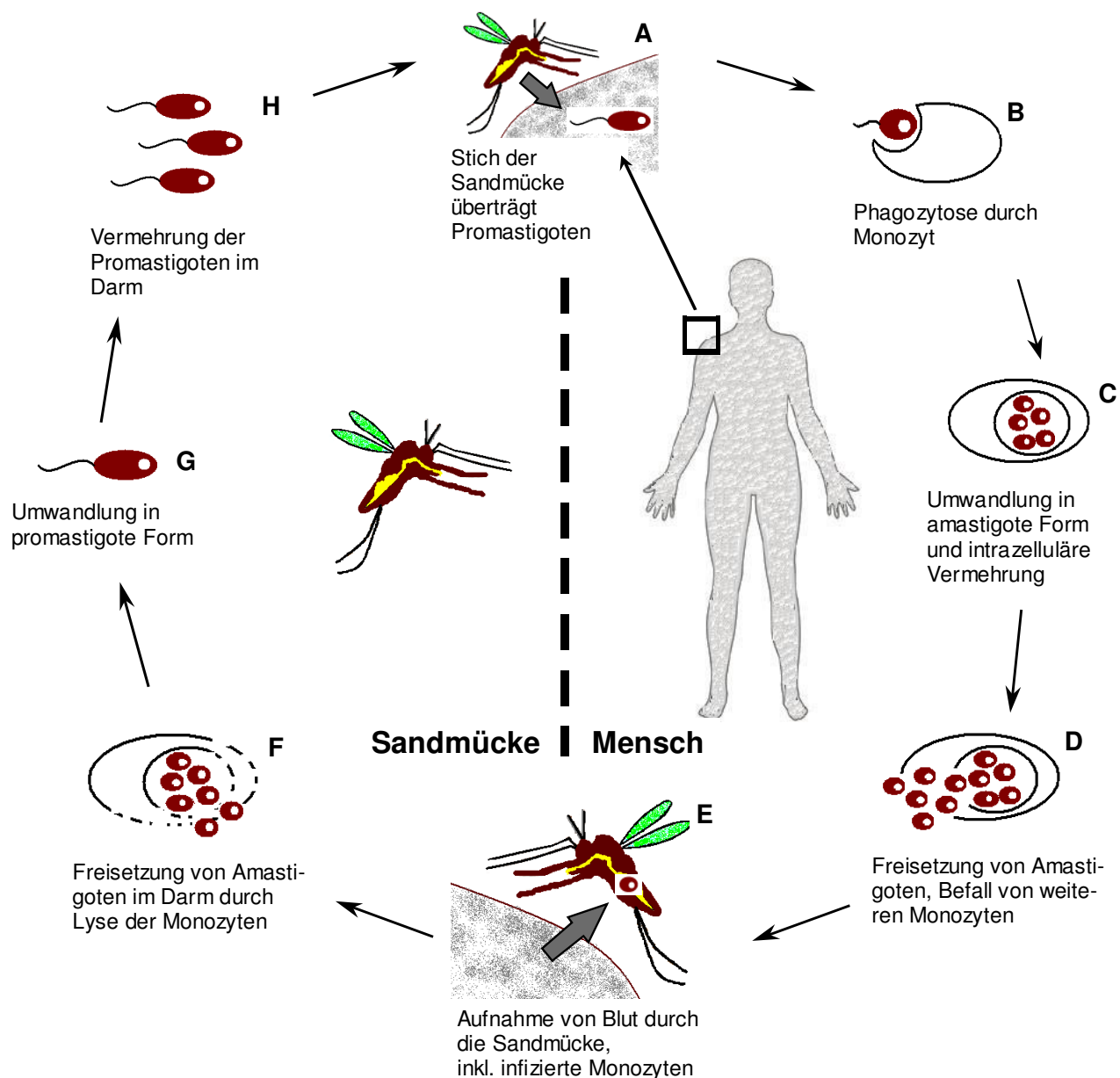


Abbildung 1-1: Lebenszyklus von *Leishmania spec.*

(modifiziert nach Mishra et al.²²)

Durch den Stich der weiblichen Sandmücke gelangen Promastigoten in das Blut des Wirtsorganismus (**A**).

Die Aufnahme von Blut als Nahrung ist für die Eierproduktion und somit Fortpflanzung der weiblichen Sandmücken von großer Bedeutung.²³ Während der Nahrungsaufnahme injiziert die Sandmücke eine geringe Menge Speichel in die Einstichstelle. Eine Leishmanien übertragende Mücke gibt dabei pro Stich ca. 100 – 1000 Promastigoten weiter¹⁸, da diese sich am Schluss ihrer Entwicklung im Insekt in hoher Konzentration im Schlund ansammeln (Erklärung siehe bei den Ausführungen zu Punkt H).

Untersuchungen haben gezeigt, dass der Speichel u.a. schmerzlindernde Prostaglandine enthält. Weitere chemotaktische Bestandteile des Speichels spielen eine besondere Rolle für die Virulenz der Leishmanien, da sie für eine verstärkte Anlockung von Zellen des retikuloendothelialen Systems an die Einstichstelle sorgen.²³ Durch die Erhöhung der Phagozytoserate wird die Anzahl an Promastigoten, die für eine Infektion benötigt wird, geringer.

Die Erreger werden zwar vom wirtseigenen Immunsystem als fremd erkannt, jedoch führt die phagozytäre Aufnahme der Leishmanien in Makrophagen, neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen (**B**) nicht zu einer schnellen Eradikation.

Die Parasiten nutzen den geschützten intrazellulären Raum zunächst für eine Umwandlung zur zweiten Erscheinungsform des Parasiten (**C**). Aufgrund ihrer ovalen Gestalt, die nur eine sehr kleine Geißel aufweist, wird diese Form des Parasiten als „Amastigot“ bezeichnet.⁵

Die Gestaltänderung ist wahrscheinlich auch an bestimmte metabolische Veränderungen geknüpft. Eine Umstellung auf einen anaeroben Stoffwechsel unter sauren Bedingungen würde das Überleben des Parasiten in der lebensfeindlichen Umwelt eines Phagolysosoms erklären.^{18, 24} Als zusätzliche Adaptationsmechanismen an das intrazelluläre Milieu in Makrophagen wurden das Vorhandensein eines aktiven Protonentransportmechanismus²⁴ und besondere Zelloberflächenstrukturen, die lytische Enzyme deaktivieren können, in Betracht gezogen.²⁵ Eine besondere Rolle scheint dafür ein spezielles auf der Amastigotenoberfläche befindliches Lipophosphoglykan zu spielen.²⁶⁻²⁸ Die Erkennung von körperfremden Oberflächenmolekülen initiiert normalerweise die Phagozytose durch Monozyten, worauf es im Folgenden zur Expression einer NO-Synthase kommt. Freigesetztes Stickstoffmonoxid wirkt als starkes Zellgift im Phagolysosom. Untersuchungen von Proudfoot et al. zeigten, dass leishmaniellies Lipophosphoglykan die Expression der NO-Synthase unterdrückt.²⁶

Eine intrazelluläre Vermehrung der Amastigoten, bei der bis zu 20 Parasiten in einem Monozyten Platz finden¹⁶, führt letztlich zur Ruptur der Wirtszellen und einer Freisetzung von Amastigoten in den Blutkreislauf, von wo aus durch erneute Endozytose weitere Zellen und Gewebe befallen werden (**D**).

Durch einen erneuten Stich einer Sandmücke gelangen Blutzellen zurück in den Darm des Zwischenwirts (**E**), wo sie verdaut werden und Amastigoten freisetzen (**F**). Die Umwandlung zu Promastigoten dauert 4-7 Tage²⁹, wobei zunächst eine prozyklische Form entsteht, die nicht infektiös, jedoch vermehrungsfähig ist, wobei sie an der Darmwand haftet. In einer weiteren Entwicklungsstufe bilden sich metazyklische Promastigoten (**H**).

Diese können sich nicht mehr teilen, sind jedoch infektiös. Gleichzeitig sind sie unfähig, sich an der Darmwand festzuhaften und migrieren schließlich zum Schlundbereich, von wo aus sie bei der nächsten Blutmahlzeit der Sandmücke erneut in ein Wirbeltier gelangen können.^{21, 30} Damit schließt sich der Kreis.

Weitere Infektionsquellen bestehen durch die Transfusion von parasitenhaltigem Blut und die Benutzung von kontaminierten Nadeln durch Drogenabhängige³¹. Nur sehr wenige Berichte liegen über congenital, im Labor oder durch Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten erworbene *Leishmania*-Infektionen vor.²⁰

1.1.3 Krankheitsbilder

Die Erkrankung Leishmaniose wird durch ihr Erscheinungsbild und den klinischen Verlauf in drei Hauptformen eingeteilt.^{3, 5}

- a) Kutane Leishmaniose (CL, cutaneous leishmaniasis)**
- b) Mukokutane Leishmaniose (MCL, auch: *Espundia*^{32, 33})**
- c) Viszerale Leishmaniose (VL, auch: *Kala-Azar*)**

Bei der **kutanen Leishmaniose** beschränken sich die Symptome vor allem auf die Haut. Hauptsächlich nach der Übertragung der *Leishmania*-Subtypen *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. aethiopica*, *L. braziliensis* und *L. amazonensis*^{15, 34} kommt es lokal zu einer knotigen Hautreaktion,

die der Erscheinung nach auch als „Orientbeule“ bezeichnet wird.⁵ In Abhängigkeit vom Erregertyp kommt es nach Einwanderung von Leukozyten zur Ausbildung eines nekrotischen Geschwürs. Eine Sekundärinfektion mit Bakterien wird oft beobachtet.³⁵ Die ulcerösen Wunden heilen ohne Behandlung spontan, häufig jedoch erst nach 2-12 Monaten und oftmals unter starker Vernarbung.³⁶ Die nach der Heilung beobachtete lebenslange Immunität der Menschen, zumindest gegen Parasiten der gleichen Art, hat zur Idee der „Leishmanisation“ geführt. Hierbei werden lebende Erreger, die z.B. aus infizierten Hautläsionen gewonnen werden, als Impfung injiziert.^{18, 34, 37} So bekamen z.B. bei einer groß angelegten Kampagne in den 1980er Jahren 1.5 Millionen Menschen (darunter 1.25 Millionen Soldaten) im Iran eine *L. major*-haltige Injektion.³⁸

Die kutane Leishmaniose ist für mehr als 50% der neu auftretenden Fälle verantwortlich,³⁴ wobei mehr als 90% der Fälle in Afghanistan, Algerien, Iran, Irak, Saudi Arabien, Syrien, Brasilien und Peru auftreten.^{6, 35}

Bei einem Stich durch mit *L. (Viannia) braziliensis* infizierten Sandmücken können sich Monate bis Jahrzehnte nach Abheilung der lokalen „Orientbeule“ metastatische Läsionen an anderen Orten als der ursprünglich infizierten Hautstelle ausbilden. Vor allem die Schleimhaut des Nasenrachenraums ist betroffen und wird allmählich zerstört. Diese Form wird als **mukokutane Leishmaniose** oder Espundia bezeichnet.^{5, 11, 15, 32-34,}

39

Diese Erscheinung der Leishmaniose ist die seltenste der drei Hauptformen. Sie tritt nur bei ca. 5% der mit *L. (Viannia) braziliensis* infizierten Personen auf.^{11, 39}

Wie die Artbezeichnung des Erregers vermuten lässt, ist die mukokutane Leishmaniose vor allem in Brasilien und Peru zu beobachten.¹⁵

Vermutlich spielt bei der Weiterentwicklung der kutanen zur mukokutanen Leishmaniose der Zustand des Immunsystems des Patienten eine Rolle: Motta et al. beschreiben den Fall eines 65-Jahre alten, diabetischen Patienten, bei dem unter chronischer Corticosteroid-Therapie (5 Jahre) eine mukokutane Leishmaniose auftrat. Eine akute kutane Leishmaniose konnte nicht diagnostiziert werden, die Erkrankung wurde deshalb auf die Weiterentwicklung einer früheren Infektion mit *L. (Viannia) brasiliensis* zurückgeführt.⁴⁰

Infektionen, die durch den Erregertyp *L. donovani*, *L. infantum* und *L. chagasi* verursacht sind, werden nach ihrer klinischen Manifestation **viszerale Leishmaniose** (Kala-Azar, *Hindi*: „Schwarzes Fieber“) genannt.

Der geographische Prävalenzschwerpunkt liegt mit über 90% der diagnostizierten Fälle in den drei Regionen Sudan/Äthiopien/Kenia, Indien/Bangladesh/Nepal und Brasilien.^{6, 13, 41}

Die gefährlichste der *Leishmania*-Infektionen läuft bei ansonsten gesunden Erwachsenen fast immer asymptomatisch ab und hinterlässt eine lebenslange Immunität.¹³ Bei Patienten, deren Immunsystem durch Mangelernährung, Stress oder Immundefekte geschwächt ist,^{13, 16} kommt es nach einer Inkubationszeit von einigen Tagen bis zu einem Jahr zu hohem Fieber und einer Organschwellung, die vor allem Milz und Leber betrifft. Im späteren Verlauf können Blutbildveränderungen durch Leukozytopenie, Abmagerung und Muskelatrophie hinzukommen.^{11, 42}

Die Schwächung des Immunsystems durch Befall von für die Immunantwort essentiellen Zellen (u.a. Makrophagen; siehe 1.1.2 Erreger

und Lebenszyklus) bedingt schließlich auch die Begünstigung von Superinfektionen, die diese Form der Leishmaniose zu 80-90% tödlich enden lassen, wenn sie nicht behandelt wird.¹⁵

Im zunehmenden Maße wird auch über das Auftreten von Leishmaniosen bei HIV-Patienten berichtet (siehe auch Ausführungen unter 1.1), bei denen die Erkrankung durch die bereits bestehende Immunschwäche sehr drastisch verläuft.¹¹⁻¹⁴ Genauso wie das AIDS-Virus TH-1-Zellen befällt, sind diese Zellen auch von einer *Leishmania*-Infektion betroffen. Die Immunsuppression wird dadurch verstärkt. Bernier et al. berichten außerdem, dass das Hauptoberflächen-Molekül von *Leishmania*-Parasiten, Lipophosphoglykan, seinerseits die Virusvermehrung durch Hochregulation der Transkriptionsrate steigert.⁴³

Nur kurze Erwähnung finden soll die „Post Kala-Azar kutane Leishmaniose“ (PKDL), eine Sonderform der kutanen Leishmaniose, die bis zu mehrere Jahren nach einer verheilten viszerale Leishmaniose auftreten kann. Bisher wurde eine Post-Kala-Azar kutane Leishmaniose vor allem in Indien und im Sudan diagnostiziert.⁴⁴ Die Haut der Erkrankten zeigt eine Sommerprossen-ähnliche Sprenkelung.¹⁵ Betroffene werden durch die hohe Konzentration von Erregern in der Haut, die von der Sandmücke bei einem Stich aufgenommen werden können, als wichtiges Erregerreservoir für die Weiterverbreitung der Leishmaniose angesehen.³⁴

1.1.4 Therapieoptionen der Gegenwart und der Zukunft

Allgemein taucht bei der Reflexion über den geschicktesten Umgang mit einer Infektionskrankheit schnell die Frage auf, ob sich die Entstehung und Verbreitung einer Erkrankung nicht von vornherein durch Anwendung geeigneter Präventionsmaßnahmen vermeiden ließe. Konkret für den Fall der *Leishmania*-Infektionen wurden bisher viele, zum Teil erfolgreiche Versuche der Vektorkontrolle unternommen, z.B. durch Versprühung von Insektiziden und Insektizid-imprägnierten Bettnetzen.

Durch die Vielfältigkeit der epidemiologischen Situationen erscheint eine vollständige Kontrolle der Leishmaniosen oder gar die Ausrottung der Erkrankung schwierig.¹⁸

Seit einiger Zeit wird intensiv auf dem Bereich der Impfungen geforscht. Bislang existiert noch kein zugelassener Impfstoff, gleichwohl viele gute Ideen für Ansatzpunkte einer Vakzine vorliegen. Die Pathogenitätsmechanismen des Parasiten sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Ein großes Problem stellt weiterhin die Komplexität der Immunantwort, deren Mechanismen noch nicht vollständig erklärt werden können, dar.³⁴

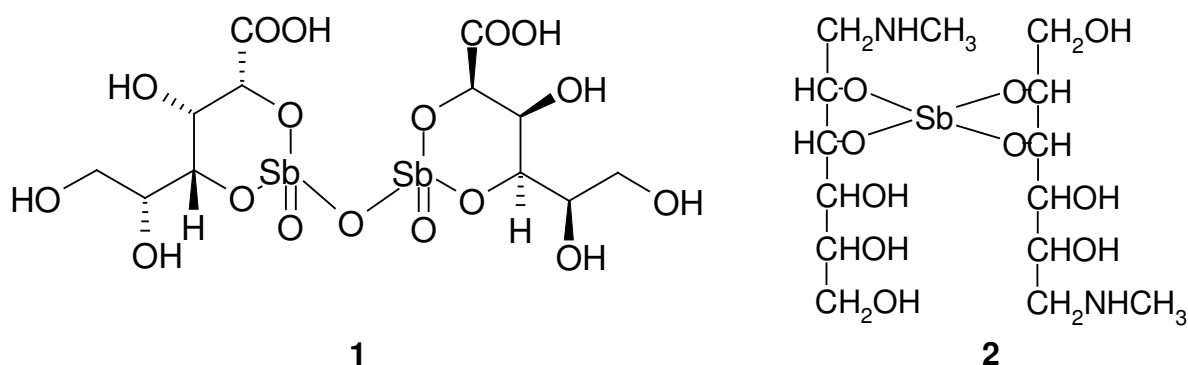
Im Folgenden werden die Eigenschaften der gebräuchlichen Therapieoptionen dargestellt. Der Fokus liegt dabei vor allem auf der Therapie der viszerale Leishmaniose, da sie die schwerwiegendste Krankheitsform ist. Viele der vorgestellten Arzneistoffe werden auch bei der kutanen und der mukokutanen Leishmaniose eingesetzt. Auf die Unterschiede der Wirksamkeit einzelner Arzneistoffe gegenüber verschiedenen *Leishmania*-Spezies wird nicht eingegangen.

Alle bisher eingesetzten Therapeutika haben Nachteile, insbesondere bezüglich der Verträglichkeit oder der Resistenzlage. Die Entwicklung zusätzlicher therapeutischer Möglichkeiten durch neue Wirkstoffe sollte deshalb aus medizinischen, humanitären, entwicklungspolitischen und ökonomischen Gründen vorangetrieben werden.

1.1.4.1 Fünfwertige Antimonverbindungen

Bereits seit mehr als 70 Jahren werden die fünfwertigen Antimonverbindungen Natrium-Stibogluconat (Pentostam[®]) und Megluminantimonat (Glucantim[®]) als Goldstandard zur Therapie der Leishmaniose angewendet.²²

Chemisch handelt es sich dabei um Chelatkomplexe von fünfwertigem Antimon mit Glucuronsäure (Natrium-Stibogluconat, **1**) bzw. N-Methyl-D-glucamin (Megluminantimonat, **2**). Die Aufklärung der exakten Struktur-anordnung gestaltete sich als schwierig. Vorschläge für die Strukturen der beiden Antimonverbindungen zeigen die Strukturformeln **1**⁴⁵ und **2**⁴⁶.



Neben ihrer guten Wirksamkeit gegen Leishmaniosen werden die pentavalenten Antimonverbindungen vor allem deswegen präferiert, weil die Therapiekosten pro Patient relativ niedrig und somit in Entwicklungsländern finanzierbar sind.^{13, 44} Besonders die Einführung von generischem Natrium-Stibogluconat hat die Aufwendungen stark sinken lassen.⁴⁷

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt.⁴⁸ Vermutlich stellt die fünfwertige Form des Antimons ein Prodrug dar, die durch Reduktion in die dreiwertige Form bioaktiviert wird.^{22, 48} Weitere Mutmaßungen liegen vor,²² unter ihnen der Vorschlag von Lumis et. al, die eine Hemmung der parasitären DNA-Topoisomerase I durch fünfwertiges Antimon postulieren.⁴⁹

Das Ausmaß der Toxizität der Substanzen wird im Allgemeinen als tolerierbar und überschaubar angesehen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind die Ausbildung einer Pankreatitis und reversible Veränderungen im EKG.⁵⁰

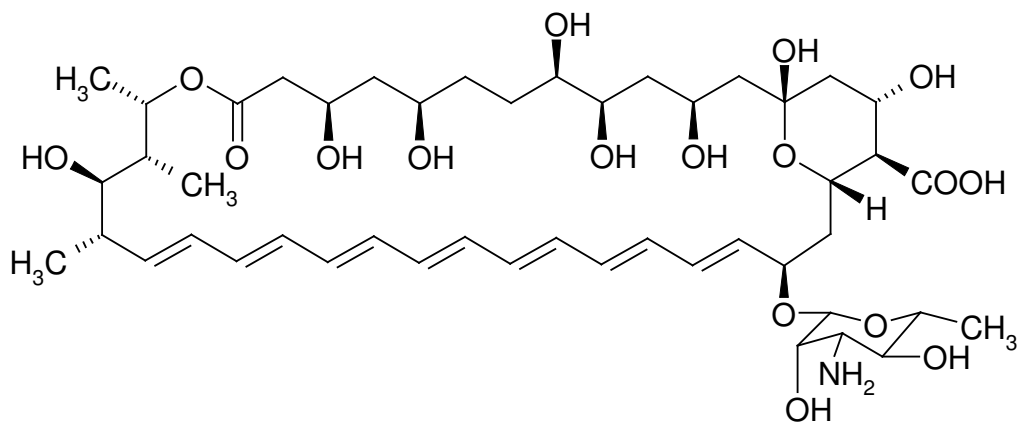
Nachteile der fünfwertigen Antimonpräparate sind die ausschließlich intravenöse oder intramuskuläre Applizierbarkeit und vor allem die Resistenzlage. Die zunehmenden Resistenzen stellen ein ernstes Problem dar. Im Norden von Bihar, einer Provinz Indiens, scheiterte die Therapie mit pentavalentem Antimon bei 65% der Patienten.^{48, 51-53}

Ein Einsatz bei AIDS-Patienten, die, wie im Abschnitt 1.1.3 berichtet, zunehmend von einer Sekundärinfektion mit Leishmanien betroffen sind, sollte nur vorsichtig erfolgen. Barat und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Natrium-Stibogluconat die Replikation des HI-Virus (Typ 1) fördert.⁵⁴

1.1.4.2 Amphotericin B

Als Therapeutikum der zweiten Wahl steht das ansonsten vor allem bei Pilzinfektionen eingesetzte Amphotericin B zur Verfügung.

Die chemische Struktur des aus *Streptomyces nodosus* gewonnenen Makrolid-Antibiotikums zeigt **3**.



3

Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit kann Amphotericin B nur parenteral appliziert werden.

Die Wirkung lässt sich über die Interaktion der lipophilen Teilstruktur mit essentiellen Zellmembranbestandteilen erklären. Die Bildung eines Komplexes mit Ergosterol führt dabei zu Veränderungen der Membranpermeabilität, die schließlich zur Dysfunktion und Lyse der Zelle führt. Da Ergosterol kein Membranbestandteil menschlicher Zellen ist, wohl aber von *Leishmania*-Arten,⁵⁵ kann man von einer parasitenselektiven

Wirkung sprechen. Der gleiche Mechanismus wird auch bei der Therapie von Pilzinfektionen mit Amphotericin B ausgenutzt.^{22, 56}

Der Einsatz von Amphotericin B erfolgt bevorzugt dann, wenn die Behandlung mit fünfwertigen Antimonpräparaten nicht erfolgreich war.⁵⁷

Die Einordnung als Therapeutikum der zweiten Wahl liegt weniger in der Stärke der Wirksamkeit als in der hohen Toxizität der Substanz begründet, die als Folge der Bindung von Amphotericin B an Lipoproteine auftritt. Der Amphotericin B-LDL-Komplex wurde als nephrotoxisch identifiziert.⁵⁸

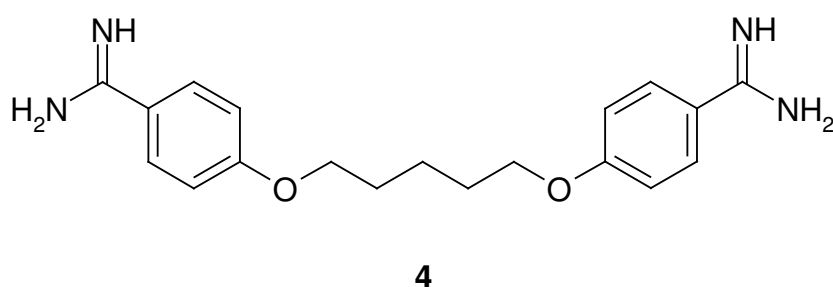
Eine Reduktion der nierenschädigenden Eigenschaften bei gleichbleibender sehr guter antileishmanieller Wirkung konnte durch Entwicklung neuer Darreichungsformen erreicht werden, bei denen Amphotericin B in verschiedenen lipidhaltigen Formulierungen eingesetzt wird.^{44, 59-61} Zurzeit werden drei unter den Handelsnamen AmBisome[®], Abelcet[®] und Amphotec[®] zugelassene Präparate vermarktet. Leider sind diese Zubereitungen sehr teuer, so dass sie nicht flächendeckend als alternative First-Line-Medikamente in den Endemiegebieten eingesetzt werden.⁵⁷

Bisher sind Resistenzen noch kein Problem der Therapie mit Amphotericin B. Im Labor konnte nachgewiesen werden, dass eine Resistenz induzierbar ist.

Vermutlich spielt dabei ein verändertes Sterolprofil der unempfindlichen Parasitenzellen eine Rolle, wodurch die Bindungsaffinität des Amphotericin B herabgesetzt werden könnte.⁵³

1.1.4.3 Pentamidin

Ein weiteres Therapeutikum der zweiten Wahl ist das aromatische Diamidin Pentamidin (**4**). Wie die fünfwertigen Antimonverbindungen gehört es zu den historisch am längsten eingesetzten Substanzen. Es ist nur parenteral applizierbar.



Ein eindeutiger Wirkmechanismus konnte noch nicht beschrieben werden. Vieles deutet jedoch darauf hin, dass Pentamidin über einen Arginin- oder Polyamin-Transporter⁶² in die Zelle aufgenommen wird und sich dort vor allem in Mitochondrien anreichert. Für die Anreicherung in den Mitochondrien ist die kationische Struktur des zur Therapie eingesetzten Salzes, Pentamidinisethionat, wichtig. Entlang der inneren Membran von Mitochondrien existiert ein elektrochemischer Gradient, da die Protonenpumpe der Atmungskette beständig Protonen aus dem Innenraum der Mitochondrien in den Intermembranraum befördert.⁶³ Positiv geladene Substanzen werden deshalb bevorzugt in Richtung Mitochondrieninnenraum transportiert.

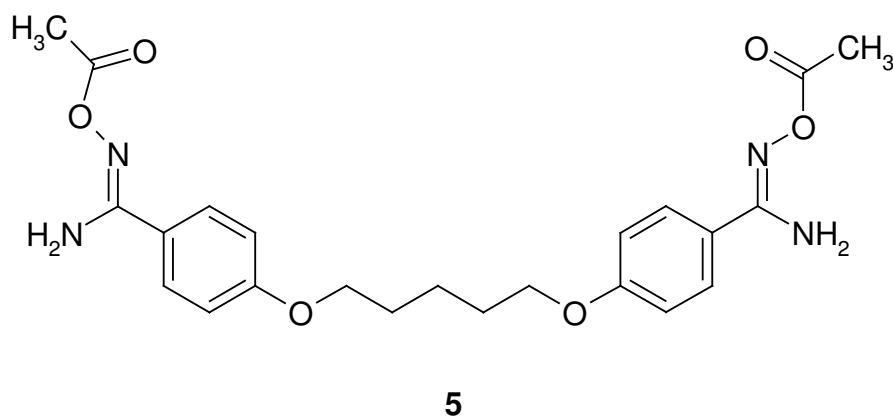
Über Komplexbildung mit AT-reichen Regionen der kinetoplastischen DNA⁶⁴ oder einer Veränderung des mitochondrialen Membranpotentials wirkt Pentamidin durch Auslösung von Apoptose leishmanizid.^{44, 65, 66}

Obwohl Pentamidin bei Antimon-resistenten Leishmanien in Indien zunächst als gut wirksamer Alternativarzneistoff eingesetzt werden konnte, schränken zunehmende Resistenzen die Verwendung mittlerweile ein.^{51, 53}

Schon vorher wurde Pentamidin nur zurückhaltend verwendet, da kardiotoxische und nephrotoxische Effekte sowie die irreversible Induktion von Diabetes mellitus beobachtet wurden.^{44, 53, 67}

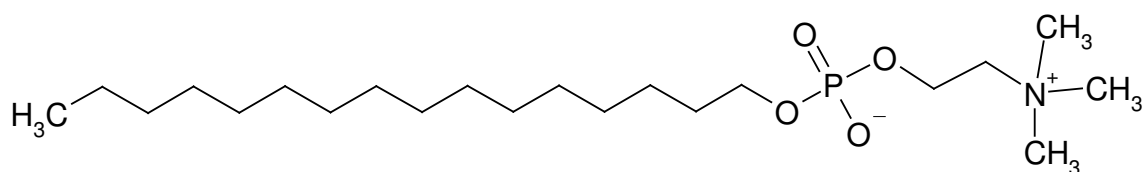
Untersuchungen von Clement et al. konnten zeigen, dass durch Abwandlung von Pentamidin zu dem Diacetyldiamidoximester **5** ein oral verfügbares Prodrug von Pentamidin erhalten werden kann.

In vivo Wirksamkeitsstudien bei oraler Gabe an Ratten und bei subcutaner Gabe an Hamster wurden bereits erfolgreich durchgeführt.⁶⁸



1.1.4.4 Miltefosin

Für das zuvor bereits zur Lokaltherapie von Hautmetastasen bei Brustkrebs unter dem Handelsnamen Miltex[®] ⁶⁹ eingesetzte Hexadecylphosphocholin (**6**, INN: Miltefosin) wurde erstmals 1987 über eine antileishmanielle Aktivität berichtet.⁷⁰



6

Weitere Untersuchungen und erfolgversprechende klinische Studien folgten. Anschließend wurde 2002 Miltefosin in Indien als erstes oral verfügbares Medikament gegen Leishmaniose⁷¹ zugelassen. Als Impavido[®] ist es seit November 2004 auch in Deutschland im Handel.⁷²

Von besonderer Relevanz ist das Ergebnis einer Studie, die eine sehr gute Effizienz bei guter Verträglichkeit der Therapie mit Miltefosin bei Kindern zeigt. Eine Vielzahl der Patienten in den drei hauptsächlichen Endemiegebieten der viszerale Leishmaniose sind Kinder: So sind 40% der Patienten in Indien jünger als 13 Jahre alt, in Brasilien sind 60% der Erkrankten im Kleinkindalter.⁷³

Neben sehr häufig auftretenden, vorübergehenden gastrointestinalen Störungen und einer reversiblen Nierenschädigung wurde im Tierversuch

eine teratogene Wirkung festgestellt.⁷² Aus diesem Grund darf der Arzneistoff Schwangeren nicht und Frauen im gebärfähigen Alter nur verabreicht werden, wenn eine wirksame Kontrazeption vorhanden ist.

Als Wirkmechanismus wurde eine Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) vorgeschlagen, wobei der genaue Mechanismus gegenwärtig noch Gegenstand der Forschung ist.⁷⁴ Bisherige Thesen beruhen auf beobachteten Veränderungen im Ether-Lipid-Stoffwechsel der Leishmanien unter der Einwirkung von Alkylphospholipiden wie Miltefosin, die während der Biosynthese von Ether-Lipiden in der Leishmanienzelle als Antimetaboliten zu natürlichen Ether-Lipid-Vorstufen wirken.⁷⁵

Da Miltefosin erst seit kurzer Zeit bei Leishmaniosen angewendet wird, wurden bislang noch keine Resistenzen beobachtet. Im Labor konnten jedoch resistente Parasiten leicht erzeugt werden; eine beunruhigende Beobachtung. Als Mechanismen werden eine Verringerung des Einwärts-Transports von Miltefosin und *Leishmania*-Phospholipiden durch Fehlen einer Phospholipid-Translokase⁷⁶ in resistenten Stämmen angenommen.

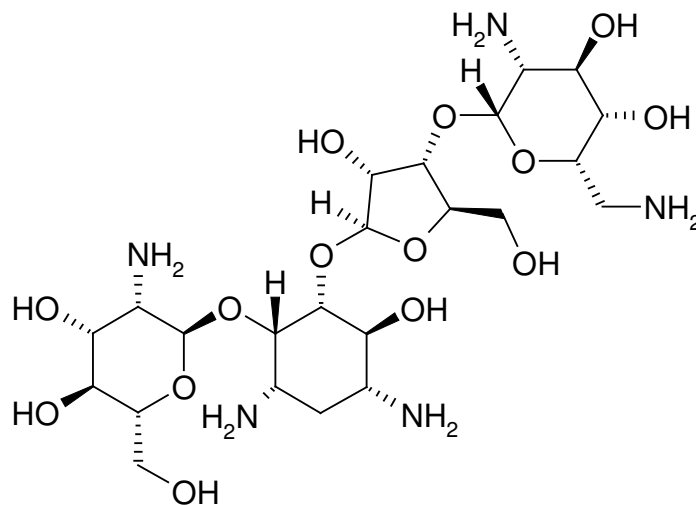
Die Halbwertszeit von Miltefosin ist mit 150-200 Stunden sehr lang. Nach Beendigung einer vierwöchigen Standardtherapie könnte durch das langsame Auswaschen aus dem Körper die Ausbildung von Resistenzen begünstigt sein.^{72, 77}

Seifert et al. untersuchten, ob der Einsatz einer Kombinationstherapie aus Miltefosin und anderen antileishmaniellen Arzneistoffen vorteilhaft ist.⁷⁸ Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Kombination aus Miltefosin und Amphotericin B oder Paramomycin in vielerlei Hinsicht der Kombination aus Miltefosin und Natrium-Stibogluconat überlegen ist. Einer

Weiterentwicklung von Resistenzen könnte durch Einsatz der Kombination vorgebeugt werden. Das Toxizitätsprofil der empfohlenen Substanzen überschneidet sich nicht, außerdem könnten die Compliance verbessert und die Therapiekosten gesenkt werden.

1.1.4.5 Paramomycin

Paramomycin, auch unter dem Namen Aminosidin bekannt, gehört zur Substanzklasse der Aminocyclitol-Aminoglykoside (7).



7

Die Verbindung zeigte im Test sowohl antibakterielle als auch antiprotozoische Wirkung.

Zurzeit befindet sich Paramomycin in klinischen Studien der Phase III für die parenterale Anwendung bei viszeraler Leishmaniose.⁵⁷ Eine

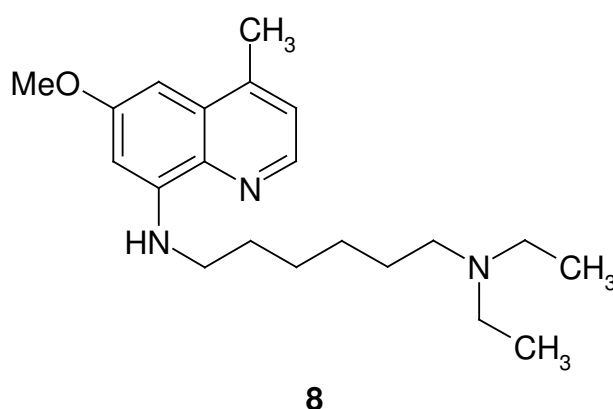
Kombinationstherapie zusammen mit Natrium-Stibogluconat zeigte sich der alleinigen Anwendung von Natrium-Stibogluconat überlegen.⁷⁹

Die bei allen Aminoglykosiden bestehende Gefahr von nephrotoxischen und ototoxischen Nebenwirkungen erwies sich in therapeutisch üblichen Dosen bei Patienten mit normaler Nieren- und Ohrenfunktion als gering.

Maarouf et al. konnten mit ihren Arbeiten zeigen, dass Paramomycin durch Beeinflussung der Zellatmungskaskade und des mitochondrialen Membranpotentials leishmanizid wirkt.⁸⁰ Des Weiteren beschreiben sie leishmanielle Ribosomen als Zielstruktur: Paramomycin fördert die Assoziation und verhindert die Dissoziation von cytosolischen und mitochondrialen Ribosomen-Untereinheiten.⁸¹

1.1.4.6 Sitamaquin

Sitamaquin (**8**) ist neben Miltefosin der zweite oral verfügbare Arzneistoff.



8-Aminochinoline werden als allgemein antiprotozoisch wirksame Substanzen diskutiert. Neben der antileishmaniellen Wirkung konnte auch ein hemmender Effekt gegenüber Blutschizonten bei Malaria, gegenüber *Trypanosoma cruzi* (dem Erreger der Chagas Krankheit) und *Pneumocystis carinii* (einem Auslöser von Pneumonien) festgestellt werden.⁸²

Der therapeutische Effekt scheint ähnlich wie bei Pentamidin zunächst über eine Konzentrierung in den Mitochondrien durch die potentiell kationische Struktur bedingt zu sein. Vercesi et al. konnten zeigen, dass Sitamaquin das mitochondriale Membranpotential verändert und somit zu Apoptose führt.⁶⁶ Des Weiteren konnte eine Gestaltänderung der Mitochondrien unter Sitamaquin-Einwirkung beobachtet werden, die auf

Wechselwirkungen des aromatischen Ringsystems des Sitamaquins mit Alkylketten von Membran-Phospholipiden zurückgeführt wird.⁸³

Nach mehreren klinischen Studien der Phase I erschien Sitamaquin als aussichtsreicher Kandidat für eine Zulassung zur Leishmaniose-Therapie. Nicht alle Ergebnisse der klinischen Phase-II Studien konnten jedoch bisher überzeugen. Die Dosisfindung scheint ein Problem zu sein und bedarf weiterer Phase-II Studien. Außerdem wurden trotz guter Phase-I-Ergebnisse nephrotoxische Eigenschaften beobachtet.⁸²

Ergebnisse neuerer Phase-II Studien in Indien⁸⁴ und Kenia⁸⁵ aus dem Jahr 2005 waren sehr positiv. Zurzeit wird eine neue Phase-II Studie in Indien durchgeführt, welche die Sicherheit, Verträglichkeit und pharmakokinetischen Eigenschaften im Vergleich mit Amphotericin B beleuchten soll.

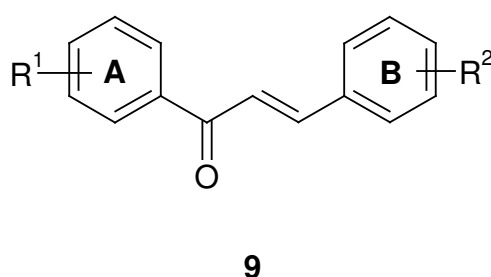
1.1.4.7 Chalkone

Auf der Suche nach neuen möglichen Leitstrukturen mit antileishmanieller Wirkung werden auch sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe intensiv untersucht. So konnten für Vertreter aus den Verbindungsklassen der Chinone, Alkaloide, Terpene, Phenole und Chalkone antileishmanielle Wirkungen nachgewiesen werden.^{22, 57}

Aus keiner der Substanzklassen gibt es bisher Wirkstoffe, die in ihrer klinischen Entwicklung die Stufe der Nagetiermodelle überwunden haben.

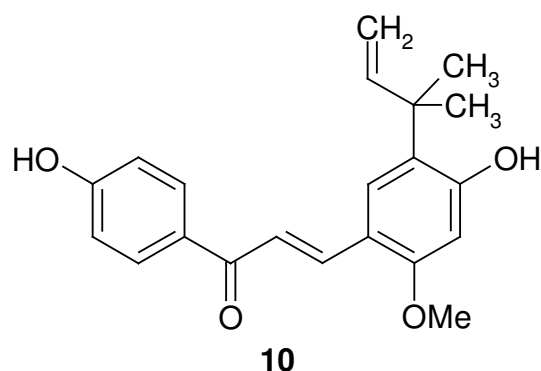
Da Chalkone im Zusammenhang mit den in dieser Arbeit vorgestellten neuen antileishmaniell wirksamen Verbindungen eine besondere Rolle spielen, sollen ihre Eigenschaften in diesem Abschnitt näher erläutert werden.

Chalkone sind 1,3-Diphenyl-2-propen-1-one (**9**).



Bereits 1993 berichteten Chen et al. über die Entdeckung von Licochalcon A (**10**)⁸⁶, einem hydroxylierten Chalkon aus der Wurzel des chinesischen Lakritz (*Glycyrrhiza* spp., nähere Angaben zur Art wurden von den Autoren nicht gemacht), welches zu den bisher am stärksten antileishmaniell wirksamen Chalkonen zählt⁸⁷⁻⁹¹. Bei *in vitro* Tests zeigte sich jedoch, dass Licochalcon A die Vermehrung menschlicher Lymphozyten hemmt und somit immunsuppressiv wirkt.⁸⁶

Untersuchungen von Zhai und Mitarbeiter zeigten, dass Licochalcon A die Ultrastruktur von leishmaniellen Mitochondrien verändert.⁹²



Einige Autoren, wie z.B. Hermoso et al.⁹⁰ oder Salem et al.⁹³, versuchten, auch aus anderen Pflanzen interessante Chalkone zu gewinnen. Weitere Forschungsgruppen beschäftigten sich mit der Synthese neuer Chalkone, um Struktur-Aktivitätsbeziehungen herleiten zu können.^{87, 91, 94} Auch die Verbesserung der antileishmaniellen Eigenschaften bei gleichzeitiger Abschwächung der bei Licochalcon A beobachteten immunsuppressiven Wirkung war ein erklärtes Ziel.⁸⁸

Dabei zeigte sich, dass sich mehrere Methoxy- oder Hydroxysubstituenten an den Phenylringen positiv auswirken.⁹¹ Liu und Mitarbeiter postulierten nach der Durchführung einer vergleichenden molekularen Feldanalyse (CoMFA), dass die elektronischen Eigenschaften von Substituenten an Ring A (siehe bei **9**) auf die antileishmanische Wirksamkeit einen höheren Einfluss haben als das Substitutionsmuster an Ring B.⁸⁷ Konkret zeigten Verbindungen mit oxygenierten und nicht-sperrigen Substituenten in para-Position des Rings A und größeren Ringsystemen wie Naphtalin, Pyridin und Chinolin als Ring B sehr gute Ergebnisse.

Gutteridge et al. führten diese Überlegungen konsequent weiter, indem sie Verbindungen mit Methoxygruppen in unterschiedlichen Positionen an Ring

A und verschieden angeknüpften Naphthalin- und Pyrindin-Resten als Ring B synthetisierten.⁹⁵

Die Arbeitsgruppe um M.-L. Go stellte weiterhin nach einer univariaten Korrelationsanalyse die These auf, dass eine sehr gute antileishmanielle Aktivität mit der Lipophilie (clogP) invers korreliert ist.⁸⁷ Dieser Befund steht jedoch im Kontrast zur Meinung anderer Forschungsgruppen, die Lipophilie als wichtige Eigenschaft von antileishmaniellen Verbindungen ansehen.⁹⁶

Der exakte Wirkmechanismus der Chalkone ist weiterhin unbekannt. Chen et al. gelang der Nachweis, dass Licochalkon A das mitochondriale Enzym Fumarat-Reduktase (FRD) von *Leishmania major* hemmt, welches in die Atmungskette involviert ist.⁹⁷

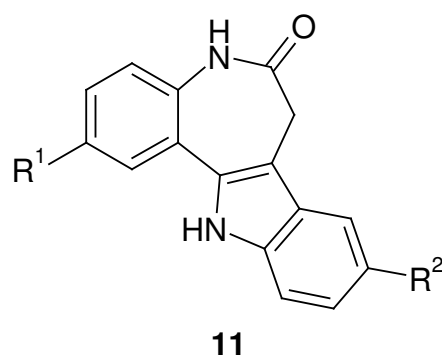
Diese Erklärung für einen antileishmaniellen Wirkmechanismus scheint jedoch nicht für alle Chalkone zu gelten. Boeck et al. berichten in ihrer Veröffentlichung, dass bei den von ihnen neu synthetisierten Derivaten eines Chalkons aus *Piper amazonensis* keine Fumarat-Reduktase-Hemmung nachgewiesen werden konnte.⁸⁹

Eine weitere bemerkenswerte Wirkung üben Chalkone im Übrigen auch auf das Wachstum von weiteren Protozoen wie *Plasmodium spec.* und *Trypanosoma spec.* aus.^{87, 93, 95, 98-100}

Über die Aktivität gegenüber Protozoen hinaus zeigen Chalkone noch weitere interessante Wirkungen, die therapeutisch eingesetzt werden könnten. Ein großer Kreis an Forschergruppen beschreibt z.B. antiproliferative Wirkungen von Chalkonen¹⁰¹⁻¹⁰⁵, die zum Teil mit der Hemmung von Proteinkinasen begründet werden¹⁰⁶. Des Weiteren sind antinozizeptive und krebspräventive Eigenschaften bekannt.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

1.1.4.8 Paullone

Paullone (7,12-Dihydro[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one, **11**) sind vor allem als Hemmer der Cyklin-abhängigen Kinasen CDK1, CDK2 und CDK5 sowie als Inhibitoren der Glykogen-Synthase-Kinase 3 (GSK-3) bekannt geworden.¹¹¹⁻¹¹⁴ Damit sind eine antiproliferative Aktivität sowie eine potentielle Anwendung bei Morbus Alzheimer und Typ-I Diabetes assoziiert.¹¹⁵⁻¹¹⁹



Aus der Analyse des Genoms von *Leishmania major* wurde die Anwesenheit von 179 katalytisch aktiven eukaryotischen Proteinkinasen und 17 atypischen Proteinkinasen abgeleitet. 11 Proteinkinasen konnten der CDK-Familie zugeordnet werden.¹²⁰

Obwohl die Mechanismen der Zellzyklus-Kontrolle in Eukaryonten streng konserviert sind, können parasitische Proteinkinasen, die mit der Kontrolle des Zellzyklus in Verbindung stehen, als potentielle Zielstrukturen für die Entwicklung von neuen Arzneistoffen angesehen werden.¹²¹

Untersuchungen von Grant et al. (1998) und Hassan et al. (2001) zeigten, dass Leishmanien mit der Proteinkinase CRK3 (Cdc2-related protein kinase 3) ausgestattet sind. Dieses Enzym besitzt sehr ähnliche Eigenschaften wie das menschliche Protein CDK1.^{122, 123}

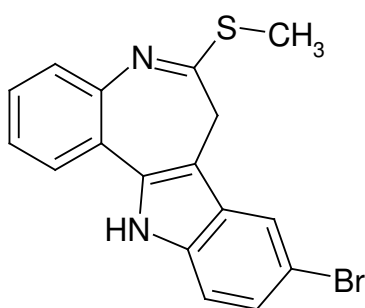
CRK3 ist zwar nur zu 54% sequenzgleich zu CDK1, die Homologie konnte jedoch dadurch nachgewiesen werden, dass bestimmte CDK1-spezifische Untereinheiten auch an CRK3 binden¹²³. Versuche, Promastigoten unter Ausschaltung des CRK3-Gens zu kultivieren, führten zu untypischem Aussehen der Parasitenzellen. Durch externe Zuführung des CRK3-Gens über ein Episom konnte eine Normalisierung der Erscheinungsform der CRK3-Nullmutante erreicht werden¹²². Dies spricht dafür, dass CRK3 einen essentiellen Bestandteil des Zellzyklus in Leishmanien darstellt.

Um diese These zu untermauern, untersuchten Grant et al. die Wirkung des unspezifischen Kinasehemmers Olomoucine auf CRK3. Dabei wurde im Vergleich zum menschlichen homologen Protein eine 5-6fach höhere Hemmwirkung beobachtet.¹²³

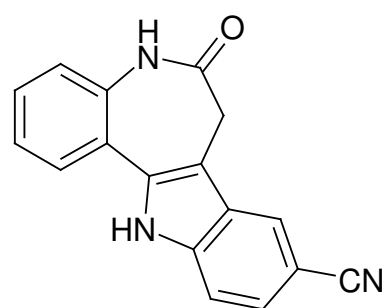
In weitergehenden Experimenten konnten Grant et al. im Jahr 2004 zeigen, dass auch andere CDK1-Hemmstoffe die CRK3-Proteinkinase hemmen und das Wachstum von Leishmanien negativ beeinflussen.¹²⁴

Unter den dabei getesteten Substanzen befanden sich auch Verbindungen aus der Reihe der Paullone. Diese Stoffklasse war durch COMPARE-Analyse des National Cancer Institute (NCI) in den USA als neue CDK-Inhibitor-Klasse identifiziert worden.¹²⁵ Ein elektronenziehender Substituent in 9-Position (= R²) der Paullone ist für die CDK-inhibitorische Wirkung von Vorteil.^{126, 127}

Von den von Grant et al. an *L. mexicana* getesteten Paullonen zeigten nur zwei Derivate, das 5-Methylthiolactimkenpaullon **12** und das 9-Cyanopaullon **13** eine gute Hemmung der CRK3. Im Vergleich zum IC₅₀-Wert an CDK1/CyclinB konnte jedoch kein Selektivitätsvorteil beobachtet werden. Im anschließenden zellulären Assay, dem Test auf Wachstumshemmung von mit *L. donovani* Amastigoten infizierten peritonealen Maus-Makrophagen, zeigten sich bei einer Konzentration von mehr als 10 µM toxische Effekte.

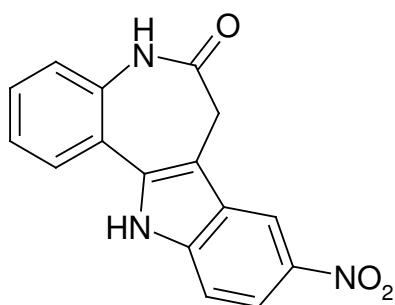


12



13

Bereits 2002 berichteten Knockaert et al., dass Alsterpaullon **14** eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von *L. mexicana* Promastigoten besitzt.¹²⁸ Durch Protein-Affinitätschromatographie wurde leishmanielle mMDH (mitochondriale Malat-Dehydrogenase) als Bindungsprotein für Paullone identifiziert.

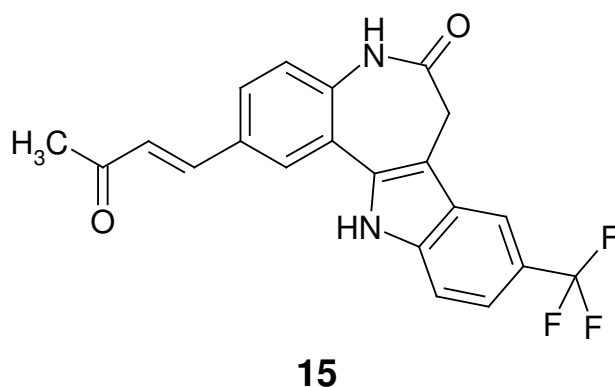


14

1.2 Aufgabenstellung

Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Charles Jaffe, Hebrew University of Jerusalem, wurden 41 Paullone aus der Substanzkollektion unseres Arbeitskreises in vitro auf wachstumshemmende Aktivität bei axenischen Amastigoten von *L. donovani* getestet.

Innerhalb dieser Substanzgruppe zeigte das 2-[(1*E*)-3-Oxo-1-butenyl]-9-(trifluormethyl)paullon **15** bei einer Einwirkkonzentration von 15 μM eine 99.5%ige Wachstumshemmung der Amastigoten. Der GI_{50} -Wert betrug 3.0 μM . Bei weitergehenden Tests an infizierten Makrophagen konnte keine Hemmwirkung gefunden werden. Außerdem erwies sich **15** beim Toxizitätsassay an THP-1 Makrophagen bei 5 μM als stark toxisch: 55% der THP-1 Makrophagen starben ab.



Die Synthese von aus **15** abgeleiteten Derivaten, die sich durch Aktivität gegenüber intrazellulären Parasiten bei gleichzeitig fehlender Toxizität gegenüber den Wirtszellen auszeichnen, war ein Ziel dieser Arbeit.

Eine Zusammenfassung der geplanten Modifizierungen zeigt Abb. 1-2:

(Hetero)Aryl-Reste

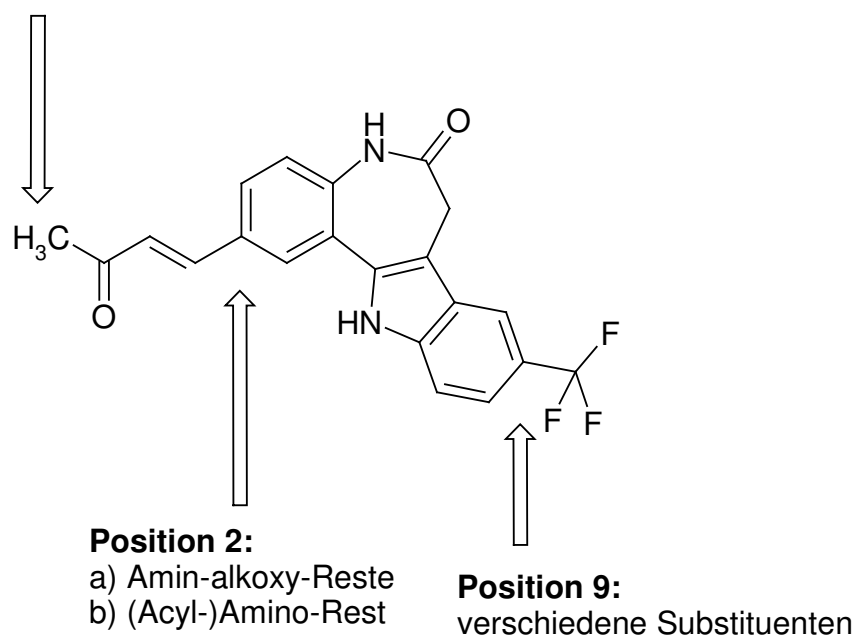


Abbildung 1-2: Geplante Modifizierungen von **15**

Zunächst sollte Struktur **15** durch Veränderungen des Substituenten an Position 9 modifiziert werden.

Weitere Derivatisierungen unter Beibehaltung der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion waren vorgesehen. Ein besonderer Schwerpunkt lag hier auf der Einführung eines (Hetero)Aryl-Rings am Carbonylende der Butenon-Struktur. Derartige Verbindungen können als Chimären zweier Verbindungsklassen mit antileishmanieller Wirkung, nämlich der Chalkone und der Paullone, aufgefasst werden.

Für die Synthese der Chalkon-Paullone stand die Entwicklung einer neuen Variante der Heck-Reaktion im Vordergrund, bei der es möglich ist, die vorliegenden 2-Iod-substituierten Vorstufen in nur einem Syntheseschritt direkt zur gewünschten Zielstruktur umzusetzen. Die Heck-typische

Alkenkomponente sollte dabei in situ aus aromatischen Keton-Mannichbasen entstehen.

Es war beabsichtigt, zunächst eine Optimierung der Reaktionsparameter wie Katalysator-Art und -Menge anhand von N-(4-Iodphenyl)benzamid als Modellsubstanz vorzunehmen, um anschließend die Reaktivität verschiedener aromatischer Keton-Mannichbasen und einer Auswahl an Iodaromaten zu überprüfen (Abbildung 1-3).

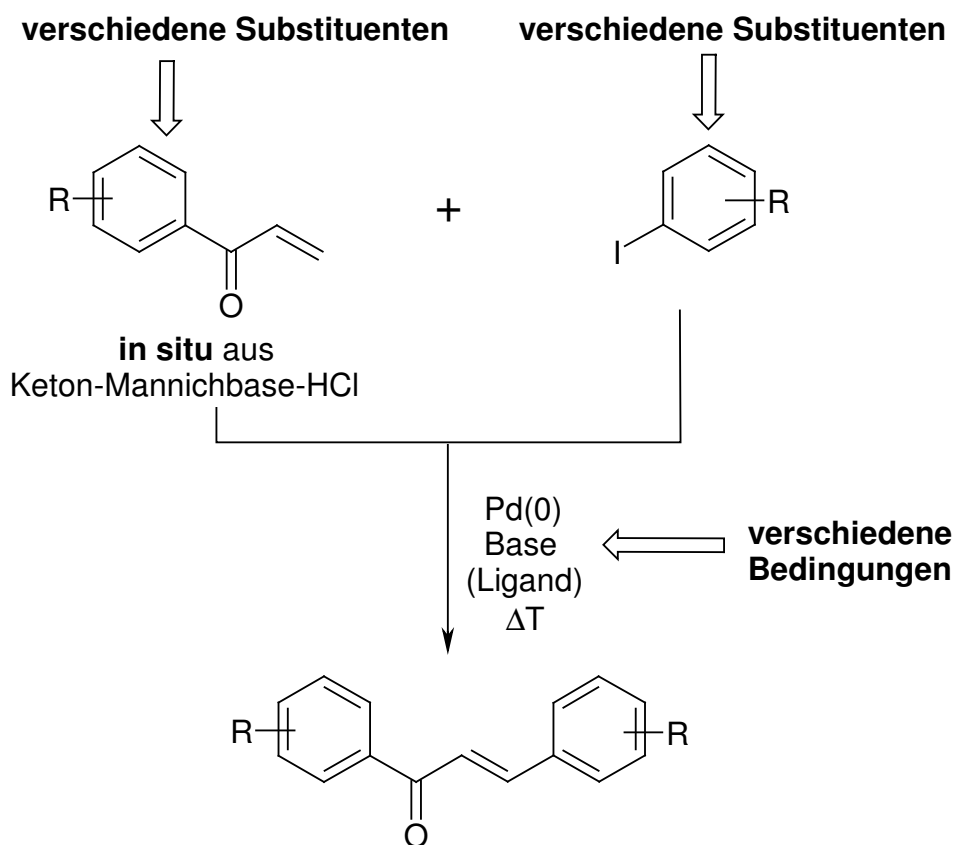
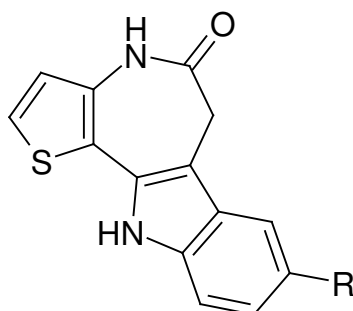


Abbildung 1-3: Entwicklung einer neuen Heck-artigen Reaktion

Außerdem sollte der Einfluss einer (acylierten) Aminogruppe an Position 2 der Paullone **15** auf die antileishmanische Wirkung durch entsprechende Derivate erkundet werden (Abbildung 1-2).

Zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit der Verbindungen **15** war die Einbringung verschiedener hydrophiler, ionisierbarer Seitenketten geplant, die insbesondere in Position 2 des Paullon-Grundgerüsts angeknüpft werden sollten (Abbildung 1-2).

Als weitere interessante Verbindungen mit antileishmanischer Aktivität aus der arbeitskreisinternen Paullon-Bibliothek wurden die Thiophen-anellierte Azepinone **16a-c** identifiziert.



16a: R= H
16b: R= OCH₃
16c: R= CH₃

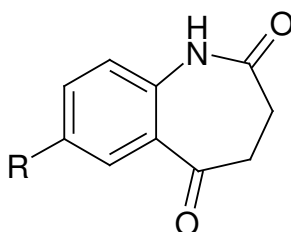
Von den sieben getesteten Thiophen-Derivaten waren nur **16a-c** aktiv. Ein großes Problem dieser Verbindungen stellte die Toxizität für menschliche Makrophagen bei einer Konzentration von 1 μ M dar. Des Weiteren zeigten **16a-c** keine Wirkung auf *L. donovani*-Amastigoten in infizierten Makrophagen.

Um die antileishmanische Aktivität zu verbessern und die Toxizität in der Substanzklasse **16** zu minimieren, sollte der Substituent R in 8-Position durch eine *tert*-Butyl-Gruppe ersetzt werden. Die Substitution mit einer *tert*-Butyl-Gruppe hatte sich bei den vorhergehend synthetisierten Derivaten als vorteilhaft für eine Wirkung auf intrazelluläre Parasiten erwiesen.

2 Synthesen

2.1 Synthese von 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dionen als Edukte

Als Vorstufen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Paullonderivate wurden in Position 2 verschieden substituierte 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione (**17a-c**) verwendet.



17a R = I

17b R = OCH₃

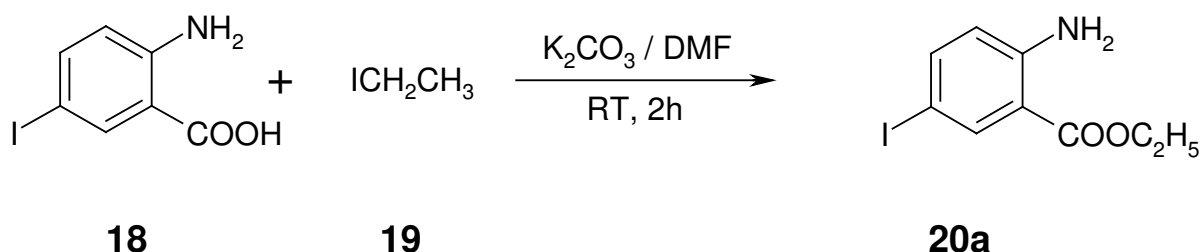
17c R = H

Im Folgenden wird die Herstellung der Derivate **17a** und **17b** beschrieben.

Die vierstufige Synthese der 2-Iod-substituierten Verbindung **17a** erfolgte ausgehend von 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**18**) nach der von Kunick et al.¹²⁹ beschriebenen und von Xie¹³⁰ modifizierten Methode (Schemata 2-1 bis 2-4).

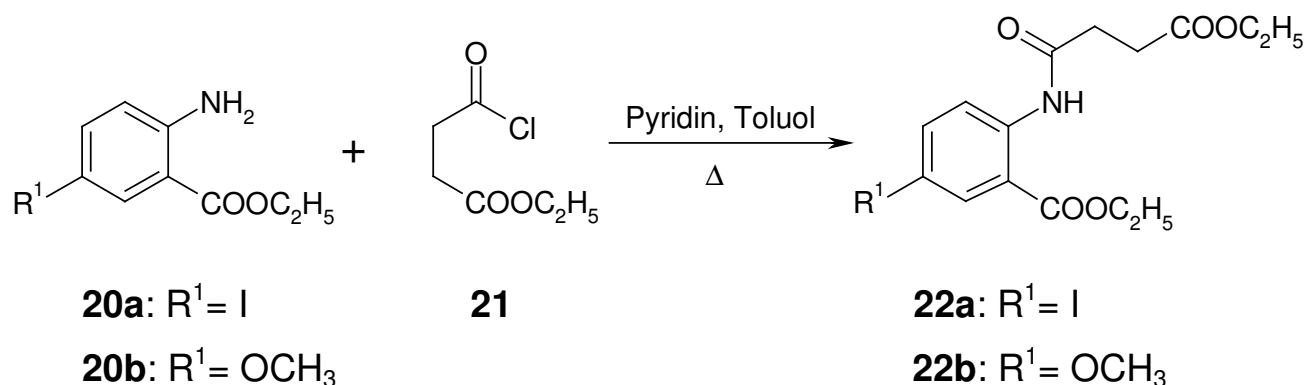
Im ersten Schritt wurde 2-Amino-5-iodbenzoesäure (**18**) mit Iodethan (**19**) in Gegenwart von Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) bei

Raumtemperatur zum 2-Amino-5-iodbenzoesäureethylester (**20a**) umgesetzt.



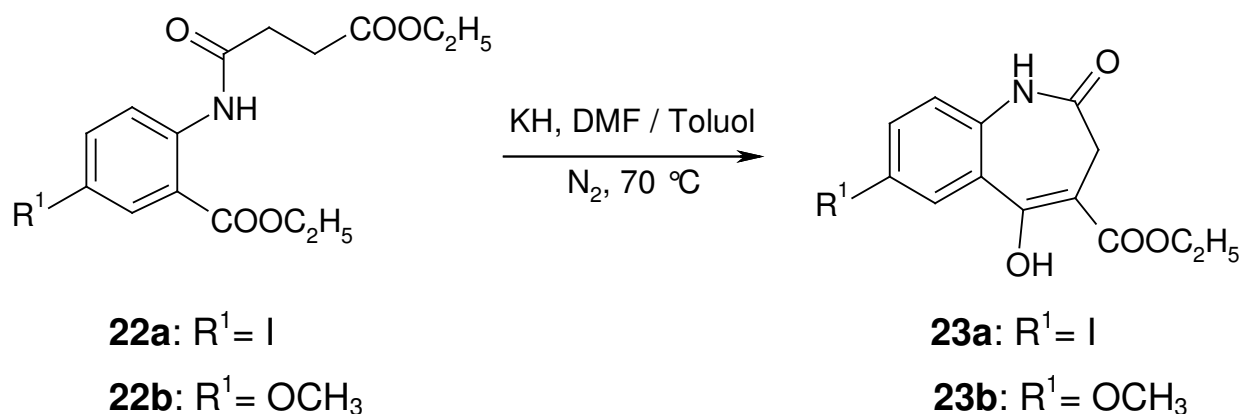
Schema 2-1

Die Bildung des Amids **22** gelang durch Acylierung des Anthranilsäureesters **20a** mit Bernsteinsäureethylesterchlorid (**21**). Bernsteinsäureethylesterchlorid (**21**) ist sehr reaktiv, es wurde daher zunächst langsam unter Eiskühlung zur Lösung von **20a** in Toluol zugetropft. Erst danach wurde auf 80 °C erhitzt. Als Hilfsbase fungierte Pyridin (Schema 2-2). Unter den gleichen Bedingungen erfolgte auch die Umsetzung der entsprechenden Methoxy-substituierten Verbindung **20b**.



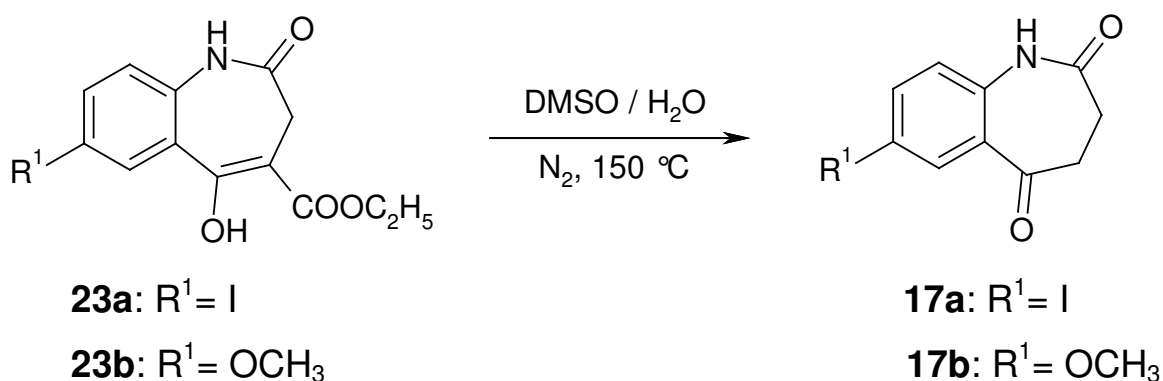
Schema 2-2

Im nächsten Schritt erfolgte der Ringschluss zum 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester **23** durch eine Dieckmann-Ester-Kondensation unter Erhitzen von **22** in DMF / Toluol mit Kaliumhydrid bei 70 °C (Schema 2-3).



Schema 2-3

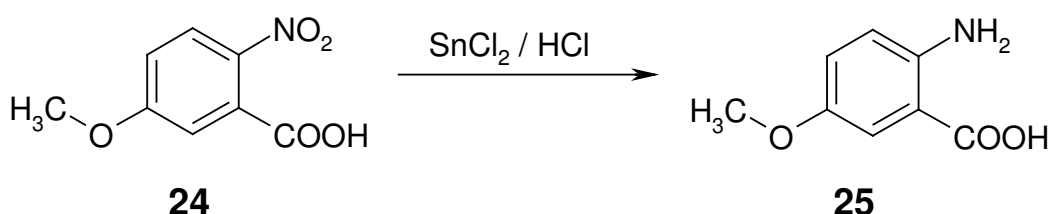
Die gewünschten Produkte **17a** (7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion) und **17b** (7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion) konnten mit der erstmals von Kunick¹³¹ beschriebenen Dealkoxycarbonylierungsmethode durch Erhitzen von **23** in wasserhaltigem DMSO bei 150 °C gewonnen werden (Schema 2-4).



Schema 2-4

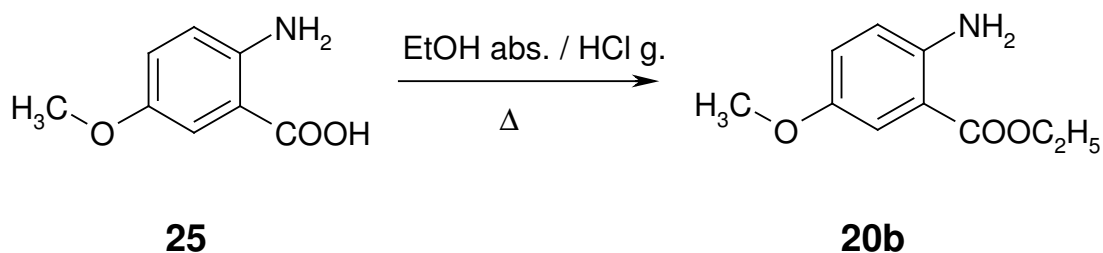
Die Synthese von **17b** verlief demnach weitgehend analog zu dem oben beschriebenen Verfahren zur Herstellung der 7-Iod-substituierten Verbindung **17a**. Ab Schema 2-2 waren alle Reaktionsbedingungen direkt übertragbar auf die entsprechenden Methoxy-Zwischenstufen.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese von **17b** ist nur 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure **24** kommerziell erhältlich, die im ersten Schritt durch eine von Smith¹³² beschriebene Methode mit Zinn(II)chlorid in konzentrierter Salzsäure zu 5-Methoxyanthranilsäure (**25**) reduziert wurde (Schema 2-5).



Schema 2-5

Da eine basenkatalysierte Veresterung analog zu Schema 2-1 mit 2-Amino-5-methoxybenzoesäure (**25**) nicht erfolgreich war, wurde diese säurekatalysiert durch Einleitung von Chlorwasserstoff und anschließendes 3,5-stündiges Erhitzen der ethanolischen Suspension zum Rückfluss durchgeführt (Schema 2-6).¹³³

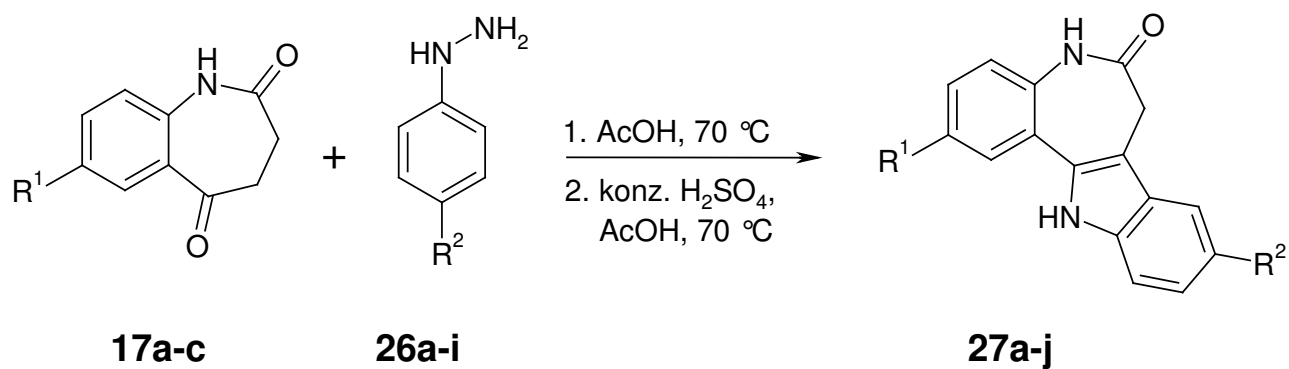
Schema 2-6

Ab der Stufe des 2-Amino-5-methoxybenzoesäureethylesters (**20b**) verliefen alle weiteren Syntheseschritte wie bereits beschrieben nach den Schemata 2-2 bis 2-4.

2.2 Synthese von 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-onen und 8-*tert*-Butyl-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-on

Die als Ausgangsverbindungen für weitere Derivatisierungen benötigten 2-Iodpaullone, 9-*tert*-Butyl-2-methoxypaullon, 9-Iodpaullon sowie 8-*tert*-Butyl-6,11-dihydrothieno-[3',2':2,3]azepino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-on wurden nach der bei Kunick¹¹¹ erstmals beschriebenen Methode zur Herstellung von Paullon-Derivaten durch Fischer-Indol-Synthese synthetisiert.

Hierbei wurden die 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dione **17a-c** mit Phenylhydrazinen in Eisessig umgesetzt. Bei Vorliegen von Phenylhydrazinhydrochloriden wurde die freie Base durch Zusatz von Natriumacetat freigesetzt. Die Zwischenstufe des Phenylhydrazons wurde nicht isoliert, sondern der Ringschluss zum Indol durch Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure zum Reaktionsgemisch initiiert.

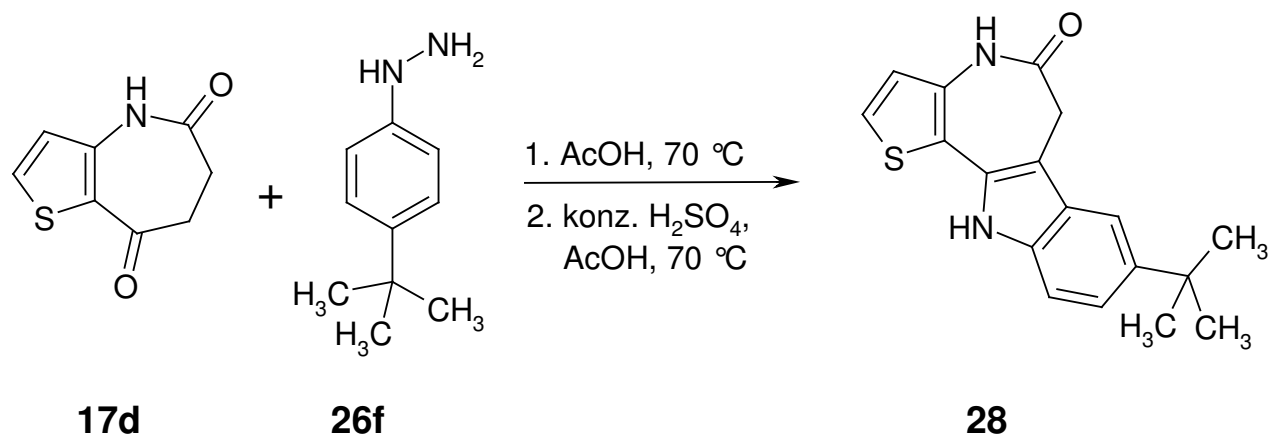
Schema 2-7

Folgende 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one wurden gemäß Schema 2-7 hergestellt (Tabelle 2-1):

Tabelle 2-1: Synthetisierte Paullone **27a-j**

27	R¹	R²
a		CH ₃
b		Cl
c		OCH ₃
d		F
e		CN
f		C(CH ₃) ₃
g		H
h		CF ₃
i	OCH ₃	C(CH ₃) ₃
j	H	

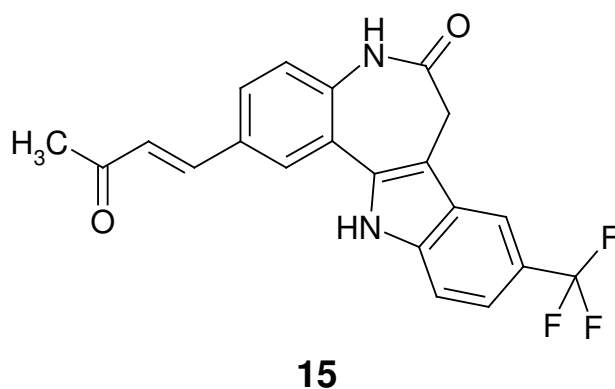
In einer analogen Reaktion gelang die Synthese des Thieno-Derivats **28** (Schema 2-8).



Schema 2-8

2.3 Synthese von 2-Vinylpaullonen

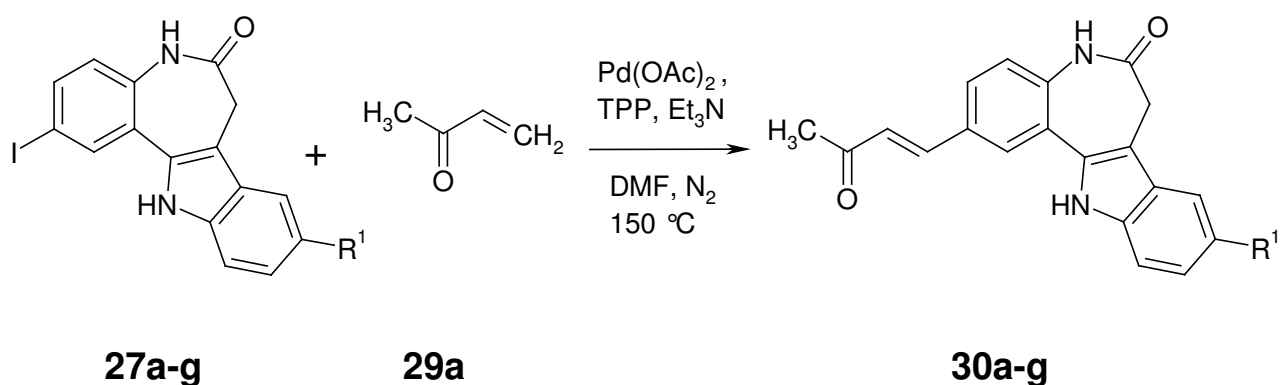
Aufgrund von Ergebnissen der biologischen Testung von Paullonen aus der arbeitskreisinternen Substanzbibliothek an *Leishmania donovani*-Amastigoten, bei der sich das Derivat **15** die höchste inhibitorische Aktivität gezeigt hatte, war eine der Aufgaben dieser Arbeit, durch gezielte Abwandlung von **15** neue Verbindungen mit weiter verbesserten antileishmaniellen Eigenschaften zu synthetisieren (vgl. Abschnitt 3.3.1) .



Zunächst war eine Modifizierung an Position 9 des Paullon-Grundgerüsts unter Beibehaltung der 3-Oxo-1-butenyl-Seitenkette geplant.

Wie schon von Schultz¹³³ für die Synthese von **15** beschrieben, sollte auch hier die Heck-Reaktion angewendet werden, da diese eine der bevorzugten Methoden für die Einbringung von Alken-Substituenten an Halogen-substituierte Aromaten darstellt.^{134, 135} Auf generelle Eigenschaften der Heck-Reaktion wird in Kapitel 2.4.2 näher eingegangen.

Für die Knüpfung der neuen C-C-Bindung zwischen Methylvinylketon (**29a**) als Alken-Komponente und 2-Iodpaullonen (**27a-g**) als Halogenaromaten wurden die beiden Reaktanten in DMF gelöst und unter Zugabe des Katalysators Palladium(II)acetat, Triphenylphosphin (TPP) als Ligand und Triethylamin (Et_3N) als Base bei 150 °C unter Stickstoffbegasung gerührt (Schema 2-9).



Schema 2-9

Besonders erwähnt sei, dass durch Erhöhung der Menge an zugesetzter Base die Reaktionsdauer im Vergleich zu der bei Schultz¹³³ vorgelegten Arbeitsvorschrift drastisch reduziert werden konnte. Für die Synthese von **15** wurden hier 4 Stunden benötigt. Durch die Zugabe eines 14-fachen Überschusses an Triethylamin anstatt eines 1.2-fachen Überschusses konnte die Reaktionszeit für die in dieser Arbeit hergestellten Derivate von **15** auf zum Teil weniger als 15 min verkürzt werden.

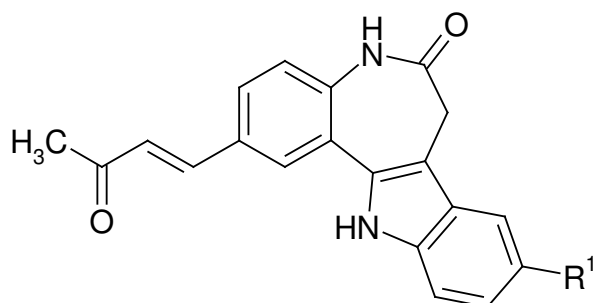
Auf der Suche nach der Ursache für diese Beobachtung können folgende Überlegungen angestellt werden: Die Anwesenheit der Base ist zur Regeneration des Katalysators notwendig (siehe Katalysezyklus der Heck-

Reaktion, Abschnitt 2.4.2). Der Siedepunkt von Triethylamin liegt bei 85 °C. Unter den Bedingungen der Heck-Reaktion verdampft das Amin somit ständig aus dem Reaktionsansatz und bedarf der Rückführung durch einen Rückflusskühler. Das Zurücktropfen einer mit 44 µl sehr geringen Menge an Flüssigkeit, wie sie im von Schultz betriebenen System vorlag, ist erschwert, da sich durch die feine Benetzung der Kühlerinnenfläche keine ausreichend großen Tropfen bilden, die wieder in den Rundkolben zurücklaufen können.

Bei der DC-Kontrolle des Reaktionsverlaufs konnten die Zielverbindungen eindeutig mit Hilfe der Baeyerschen Probe nachgewiesen werden. Produktflecken, die durch ihre Fluoreszenzlöschung bei 254 nm detektiert wurden, zeigten bei Betupfen mit verdünnter Kaliumpermanganat-Lösung sofort einen deutlichen Farbumschlag der violetten Permanganat-Lösung zu einem intensiven Gelb. Im Gegensatz dazu dauert der bei allen organischen Molekülen zu beobachtende oxidative Prozess, der ebenfalls zu einer Entfärbung der Kaliumpermanganat-Lösung führt, mehrere Minuten.

Folgende 2-(3-Oxo-1-butenyl)-paullone konnten durch die in Schema 2-9 vorgestellte Methode gewonnen werden (Tabelle 2-2):

Tabelle 2-2: 2-(3-Oxo-1-butenyl)-paullone



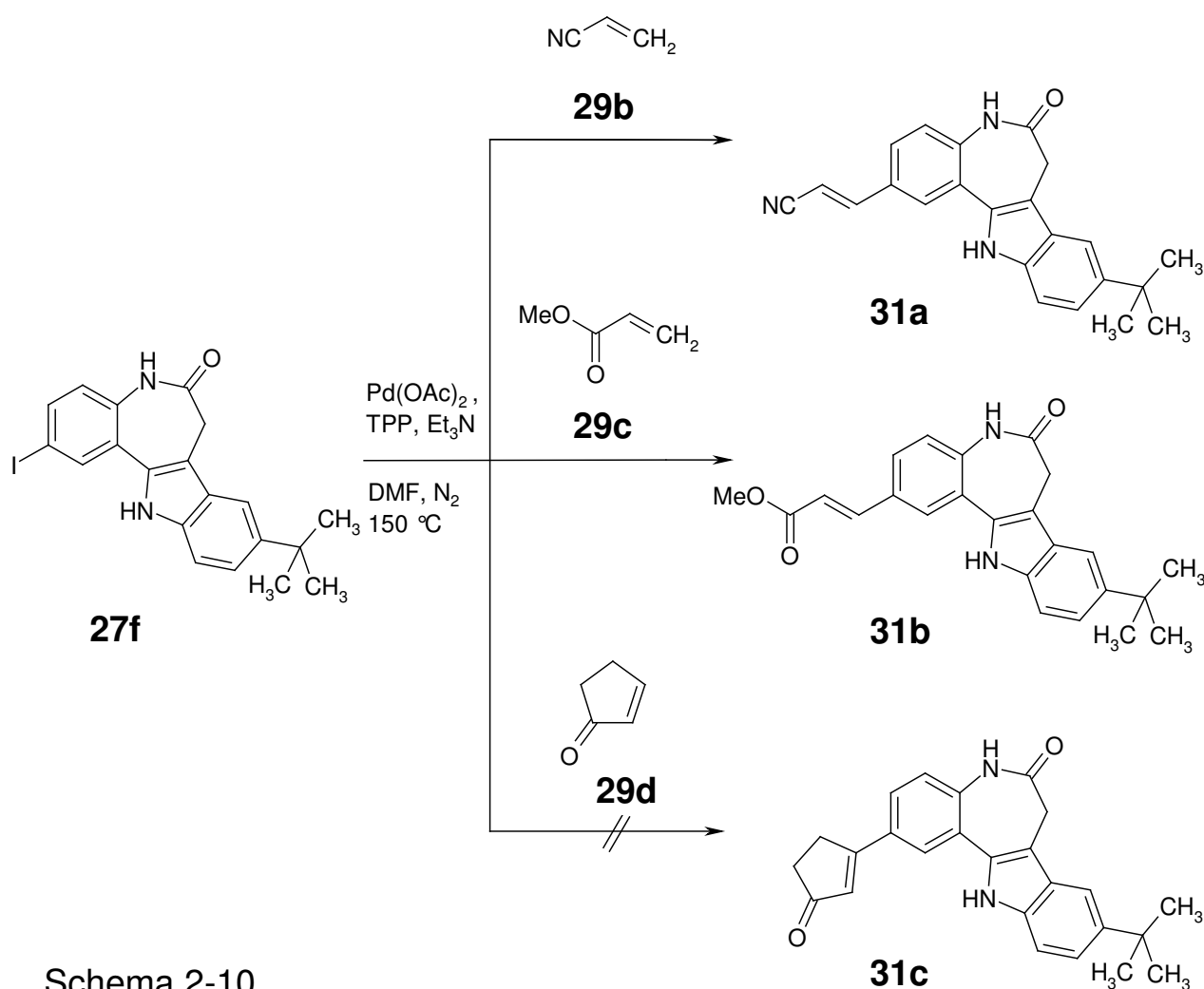
30	R¹
a	CH ₃
b	Cl
c	OCH ₃
d	F
e	CN
f	C(CH ₃) ₃
g	H

Alle Produkte **30a-g** liegen an der Doppelbindung *E*-konfiguriert vor. Die beiden Protonen an der C-C-Doppelbindung traten im ¹H-NMR-Spektrum als Dubletts mit einer großen Kopplungskonstante (³*J* = 16.3 Hz) auf. Dies ist charakteristisch für das Vorliegen einer *trans*-Doppelbindung. Bei Heck-Reaktionen entspricht die selektive Entstehung der *E*-Form beim Einsatz terminaler Alkene mit elektronenziehenden Substituenten den Erwartungen.^{135, 136}

Bei der biologischen Testung der Derivate **30a-g** an mit *L. donovani* infizierten Makrophagen erwies sich die Anwesenheit einer *tert*-Butylgruppe an 9-Position des Paullons als günstig für die biologische Wirkung. Daher wurde die Anwendung der Heck-Reaktion für weitere, verwandte Vinylderivate der Strukturen **31a-c** auf den Einsatz von **27f** als Aryliodid beschränkt.

Bei der Übertragung der Bedingungen der in Schema 2-9 dargestellten Reaktion auf Acrylnitril (**29b**), Acrylsäuremethylester (**29c**) und 2-

Cyclopenten-1-on (**29d**) mit **27f** konnte das gewünschte Produkt nur im Falle von Acrylnitril und Acrylsäuremethylester isoliert werden (Schema 2-10). Bei der Reaktion von **27f** mit 2-Cyclopenten-1-on (**29d**) wurde die Entstehung eines Produktgemisches beobachtet, welches bei der Reaktionskontrolle durch DC außer dem ursprünglich eingesetzten vinylischen Reaktanden **29d** keine mit Kaliumpermanganat schnell reagierenden Komponenten zeigte. Daher liegt die Vermutung nahe, dass das gewünschte Produkt **31c** unter den getesteten Bedingungen nicht entstand.

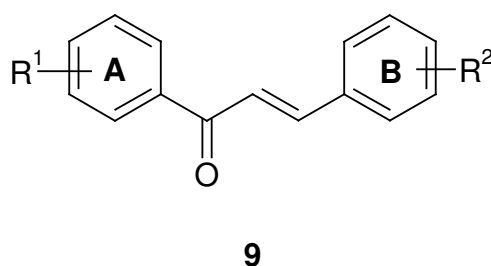


Schema 2-10

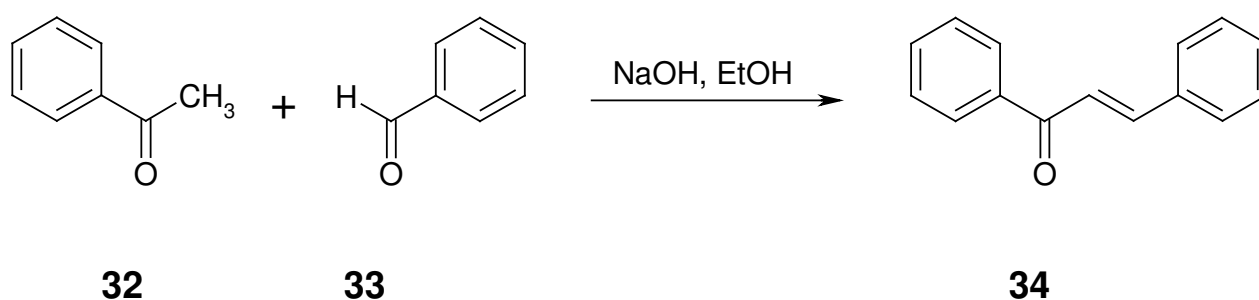
2.4 Entwicklung einer neuen Modifizierung der Heck-Reaktion zur Synthese von Chalkonen

2.4.1 Möglichkeiten der Chalkon-Synthese

Strukturen, bei denen zwei Arylringe durch eine 2-Propen-1on-Kette verknüpft sind, werden auch als „Chalkone“ (**9**) bezeichnet.



Die klassische, am häufigsten angewendete Synthesemethode für Chalkone beruht auf einer basenkatalysierten Aldolkondensation zwischen einem aromatischen Keton (**32**) und einem aromatischen Aldehyd (**33**) (Claisen-Schmidt-Kondensation^{137, 138}, Schema 2-11).



Schema 2-11

Nachteile der basenkatalysierten Claisen-Schmidt-Reaktion sind die sich über mehrere Stunden bis Tage erstreckenden Reaktionszeiten sowie die Einschränkungen in der Anwendbarkeit der Reaktion bei Vorliegen von basenempfindlichen funktionellen Gruppen wie Estern und Amiden.¹³⁹

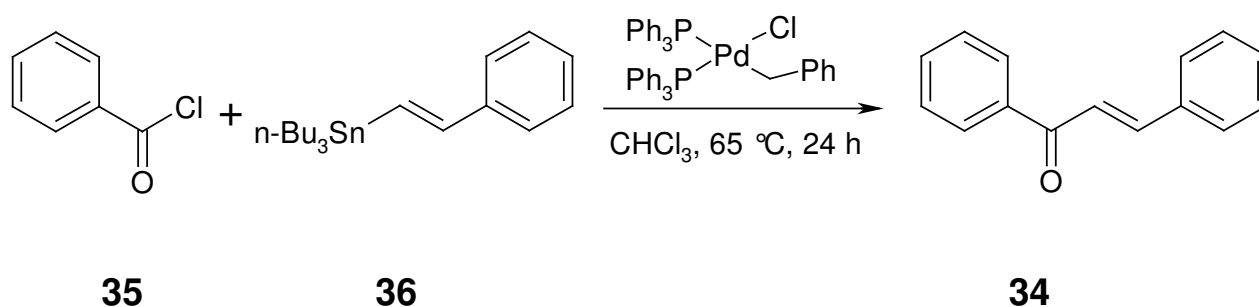
Wie bereits Claisen et al.¹³⁷ in ihrer Publikation aus dem Jahre 1881 berichten, ist die Durchführung der Reaktion auch säurekatalysiert möglich, wobei von weiteren Autoren nicht nur über die Anwendung von Mineralsäuren berichtet wird, sondern auch über den Einsatz von Lewis-Säuren wie z.B. Bortrifluorid¹³⁹ oder Aluminiumchlorid im Sinne der Ausnutzung einer Nebenreaktion der Friedel-Crafts-Acylierung¹⁴⁰.

Narender et al.¹³⁹ konnten beim Einsatz von Bortrifluorid eine vollständige Umsetzung der Edukte bereits nach durchschnittlich 90 min beobachten. Des Weiteren wurden keine Probleme beim Einsatz von Estern und Amiden festgestellt.

Weitere Möglichkeiten für die Herstellung von 1,3-Diaryl-2-propen-1-onen sind die Spaltung von substituierten Isoxazolidinen in α,β -Enone durch Hofmann-Elimierung¹⁴¹, die sauer katalysierte Meyer-Schuster-Umlagerung aus Propargylalkoholen^{142, 143} und die Organovanadium-vermittelte Umsetzung von Aldehyden mit Vinylolithium- oder Vinylmagnesium-Verbindungen.¹⁴⁴ Die für diese Reaktionen angegebenen Reaktionszeiten überschreiten jeweils mehrere Stunden bis Tage.

Berichte über die Durchführung von metallkatalysierten Reaktionen zur Synthese von Chalkonen sind bisher selten.

Labadie et al.¹⁴⁵ konnten zeigen, dass die Stille-Kupplung von Organozinn-Verbindungen mit Säurechloriden zu Ketonen führt. Als ein Beispiel für die breite Anwendbarkeit der Methode gelang die Herstellung von 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (**34**) innerhalb von 24 Stunden (Schema 2-12).

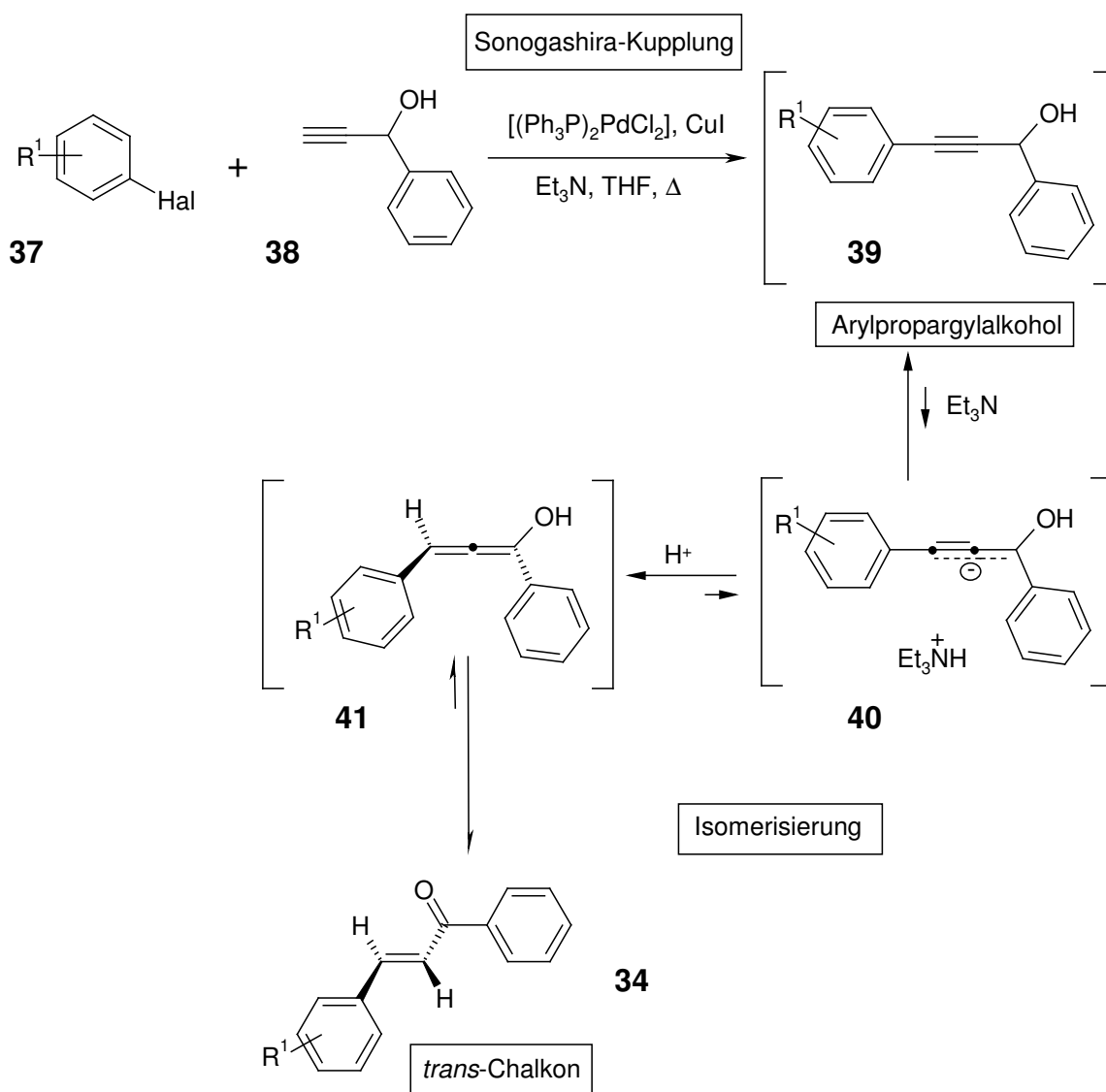


Schema 2-12

Eine von Müller et al.¹⁴⁶ entwickelte Strategie nutzt die Eigenschaften von Arylpropargylalkoholen (**39**) aus, als Kupplungsprodukte einer Sonogashira-Reaktion im basischen Reaktionsmedium zu *trans*-Chalkonen (**34**) zu isomerisieren (Schema 2-13).

Bei der initialen Sonogashira-Reaktion handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion zur Synthese von Alkinen unter Einsatz eines Arylhalogenids (**37**), eines terminalen Alkins (**38**), einer Base und Kupfer(I)iodid als Co-Katalysator. Die anschließende Isomerisierung des Alkins zum Enon (**34**) scheint besonders bevorzugt zu sein, wenn der Rest R¹ eine elektronenziehende funktionelle Gruppe ist, die für eine Konjugation der Elektronen des intermediären Arylpropargylalkohols (**39**) sorgt.

Mechanistische Untersuchungen von Braun et al.¹⁴⁷ sprechen dafür, dass es während der Isomerisierung zunächst im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt langsam zu einer Deprotonierung des Propargylalkohols durch die anwesende Aminbase kommt, wobei die negative Ladung mesomer verteilt vorliegt (**40**). Die Reprotonierung zu **41** und abschließende Tautomerisierung zum *trans*-Chalkon **34** verlaufen schnell. Die berichteten Reaktionszeiten liegen zwischen 6 und 24 Stunden.



Schema 2-13: Kupplungs-Isomerisierungs-Reaktion

(Modifiziert nach Müller¹⁴⁶)

Die Kupplungs-Isomerisierungs-Reaktion ist mittlerweile als Mikrowellen-Verfahren etabliert¹⁴⁸. Des Weiteren gelang es Liao et al.¹⁴⁹, der Sequenz noch eine weitere Kupplungsreaktion anzufügen, durch welche die Herstellung von Aryl-substituierten Chalkonen möglich ist.

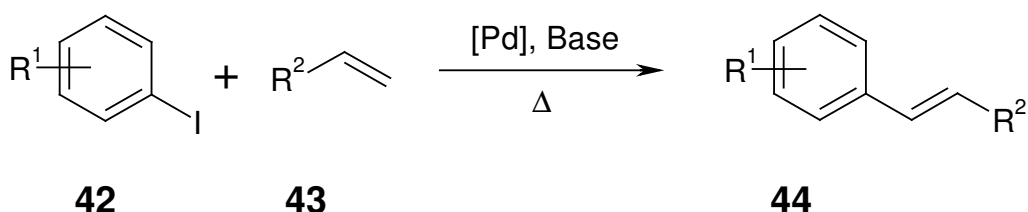
Auch die Heck-Reaktion kann für die Synthese von Chalkonen angewendet werden, wie im folgenden Abschnitt 2.4.2 dargelegt wird.

2.4.2 Allgemeines über die Heck-Reaktion und ihr Einsatz zur Synthese von Chalkonen

Die Heck-Reaktion und verwandte metallkatalysierte Reaktionen, wie z.B. die Suzuki- und die Stille-Kupplung, gehören heute zu den wichtigsten Methoden, um neue C-C-Bindungen zu knüpfen.¹³⁵

Heck¹³⁴ und Mizoroki¹⁵⁰ entwickelten fast zeitgleich eine Methode, mit der es möglich war, Olefine (**43**) mit Aryliodiden (**42**) in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base zu arylieren (Schema 2-11).

Beide Arbeitsgruppen sahen die neue Vorgehensweise als gute Möglichkeit an, um die Verwendung von giftigen Organoquecksilber-Verbindungen zu umgehen, die bereits seit einiger Zeit für die C-C-Kupplung untersucht wurden.¹⁵¹



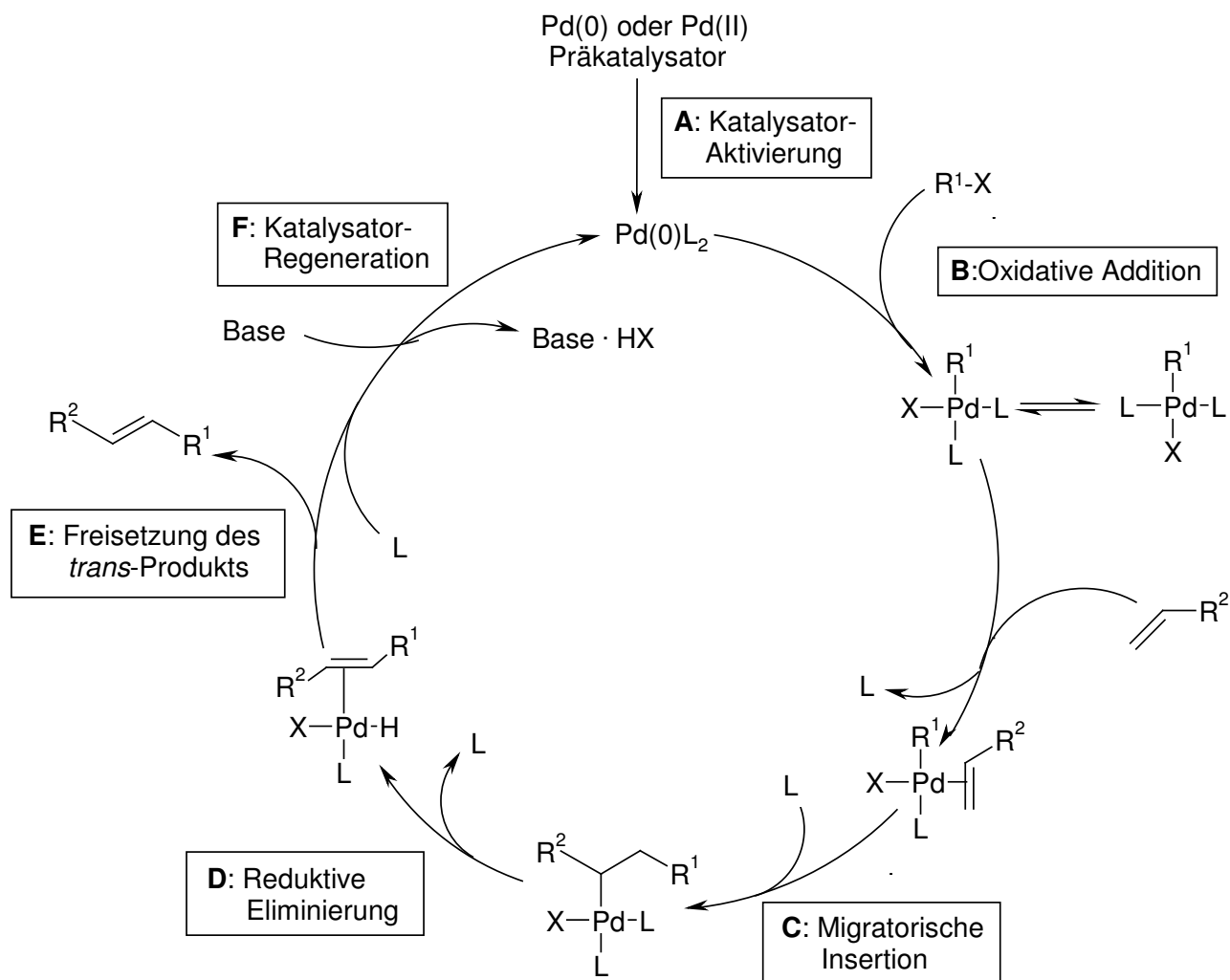
Schema 2-14

In der Folgezeit wurde die Heck-Reaktion einem Optimierungsprozess unterworfen, wobei vor allem der Einsatz von Phosphin-Liganden erprobt wurde, welche die aktive Pd(0)-Spezies stabilisieren können und somit den Fortgang des Katalysezyklus (Schema 2-15) durch Verhinderung der Bildung inaktiver schwarzer Palladiumsedimente ermöglichen.¹⁵²

Die ständig wachsende Menge an Variationen des ursprünglichen Schemas umfasst u. a. die Ausweitung der Reaktion auf andere Abgangsgruppen und die Entwicklung von neuen Liganden¹⁵³, die eine Reaktion von unreaktiven Halogenaromaten mit Chlor- und Brom-Substituenten möglich machen.

Da Chlor- und Bromverbindungen leichter und kostengünstiger zugänglich sind als Iodverbindungen, zielen diese Entwicklungen auch auf die großtechnische Anwendbarkeit der Heck-Reaktion in der chemischen Industrie ab.^{154, 155}

Die Reaktion verläuft in Form eines Katalysezyklus, an dessen Ende die Freisetzung des gewünschten Produkts sowie die Regeneration des Katalysators stehen (Schema 2-15).



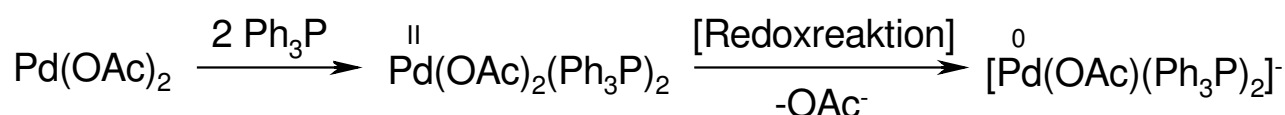
Schema 2-15: Katalysezyklus der Heck-Reaktion

(L = Ligand, modifiziert nach Bräse¹³⁵ und Beletskaya¹⁵²)

Das dargestellte Schema stellt nur eine vereinfachte Form der ablaufenden Mechanismen dar. Der exakte Reaktionsmechanismus ist weitgehend aufgeklärt, die noch fehlenden Details werden weiterhin untersucht.¹⁵⁶

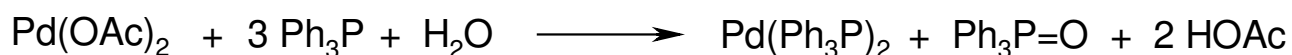
Am Anfang steht die Überführung des eingesetzten Palladium-Präkatalysators in die aktive Palladium(0)-Spezies (**A**). Dies kann bei

Einsatz eines Palladium(II)-Salzes durch *in situ*-Reduktion zu Pd(0) geschehen. Hierbei spielen zugesetzte Phosphin-Liganden sowie die Anwesenheit von harten Nucleophilen wie Hydroxid- oder Acetationen eine Rolle (Schema 2-16).^{136, 152} Elektrochemische Untersuchungen zeigten, dass das Vorliegen des Palladium(0)-Komplexes als Anion die oxidative Addition des Halogenaryls erleichtert.^{136, 157}



Schema 2-16

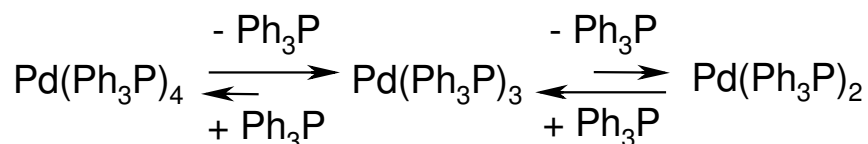
Die oxidative Addition kann auch aus dem neutralen Pd(Ph₃)₂-Komplex erklärt werden. Deshalb wird zur Erhaltung der Übersichtlichkeit des hier besprochenen Katalysezyklus auf die in Schema 2-17 dargestellte Variante der Aktivierung der Pd(II)-Spezies zurückgegriffen.¹⁵⁸



Schema 2-17

In Phosphin-freien Systemen scheint die Anwesenheit eines tertiären Amins und des Alkens die Reduktion der unreaktiven Palladium(II)-Spezies zu Palladium(0) zu gewährleisten.¹⁵⁶

Bei stabilen Pd(0)-Ligand-Komplexen wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Präkatalysatoren kommt es zur Bildung der aktiven Form $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ durch Umordnung der Liganden im Komplex, die durch verschiedene Gleichgewichtskonstanten gesteuert wird (Schema 2-18).¹⁵⁹



Schema 2-18

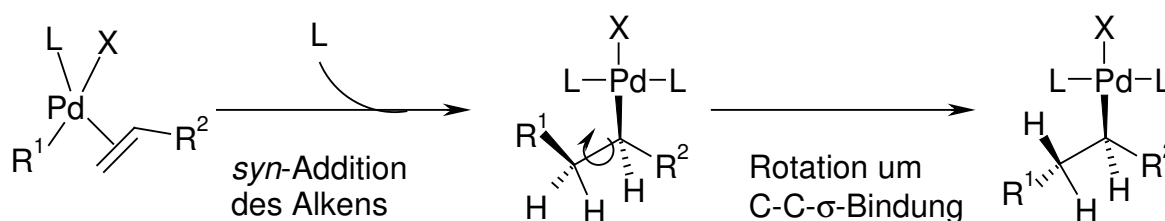
Der Nachteil in der Anwendung von Pd(0)-Phosphin-Komplexen liegt in ihrer höheren Instabilität an Luft, verglichen mit Palladium(II)-Salzen wie das oben erwähnte Palladium(II)acetat oder Palladium(II)dichlorid.

Im nächsten Schritt des Katalysezyklus (**B**) wird die organische Halogen-Verbindung ($\text{R}^1\text{-X}$) oxidativ an den Palladium(0)-Komplex addiert. Die Art der $\text{R}^1\text{-X}$ -Bindung ist für diesen Schritt besonders wichtig. Eine Abschwächung der Reaktivität in der Reihenfolge $\text{I} \gg \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ ist zu beobachten.¹⁶⁰

Es sind zwei Stellungsisomere für das Ergebnis der oxidativen Addition (**B**) denkbar. Zunächst entsteht das *cis*-Isomer. Das rechts dargestellte *trans*-Isomer stellt aufgrund der sterischen Anordnung der sperrigen Phosphinliganden das thermodynamisch begünstigte Produkt dar. Der weitere Fortgang der Reaktion kann jedoch nur aus der *cis*-Form heraus stattfinden.¹⁵²

Durch die oxidative Addition ist die Elektrophilie des Komplexes erhöht, der im Folgenden eine koordinative Bindung zu einem Alken ausbilden kann. Dabei wird wahrscheinlich einer der Phosphinliganden ausgetauscht.¹³⁶ Der genaue Mechanismus dieser Kontaktaufnahme zwischen Palladiumkomplex und Alken ist noch nicht aufgeklärt.

Aus diesem Komplex heraus erfolgt die migratorische Insertion (**C**). Sie setzt sich zusammen aus einer *syn*-Addition des Alkens an den Palladiumkomplex und einer folgenden Rotation um die C-C- σ -Bindung, so dass ein stabiler Komplex entsteht, bei dem das β -Wasserstoff-Atom und Palladium *syn*-koplanar vorliegen (Schema 2-19).



Schema 2-19: Migratorische Insertion

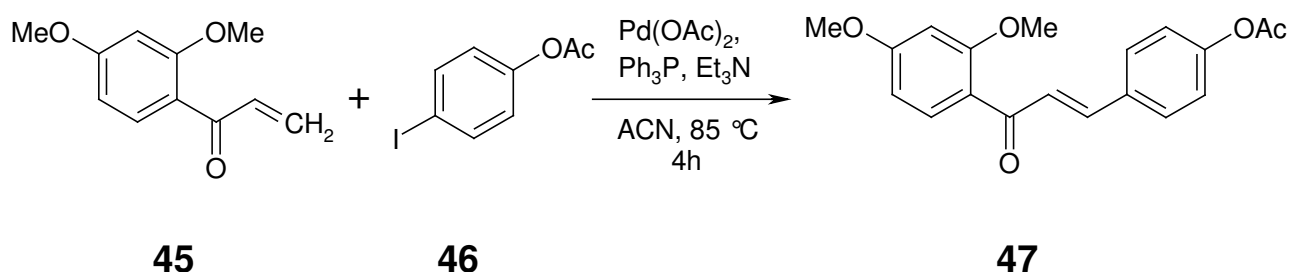
(Modifiziert nach Bräse¹³⁵)

Aus dieser Form heraus schließt sich eine β -Eliminierung (**D**) an, deren Produkte, ein *trans*-Alken und ein Palladium-Hydrid, zunächst durch eine Charge-Transfer-Komplexbildung verbunden bleiben.

Im abschließenden Schritt werden das *trans*-Produkt freigesetzt (**E**) und der Palladium(II)-Komplex durch eine Base zum Palladium(0) regeneriert.

Über die erstmalige Anwendung der Heck-Reaktion zur Synthese von Chalkonen berichteten Barabanov et al.¹⁶¹ Hier stand eine basenkatalysierte Isomerisierungsreaktion eines Hydroxypropargyl-substituierten Anthrachinons zu einem 3-Aryl-3-oxo-1-propenyl-anthrachinon im Vordergrund. Die in diesem Fall $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ -katalysierte Durchführung einer Heck-Reaktion eines Iod-substituierten Anthrachinons mit Acrylophenon diente zur Identitätsüberprüfung des durch Isomerisierung der Alkinkomponente erhaltenen Produkts.

Die Anwendung der Heck-Reaktion zur Synthese von Chalkonen als biogenetische Vorstufe der Flavonoide zeigten Bianco et al. auf.^{162, 163} Unter Verwendung von methoxysubstituierten Acrylophenonderivaten (**45**), Iodaromaten (**46**), Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin gelang die Synthese der gewünschten Produkte (**47**) (Schema 2-20).



Schema 2-20: Synthese von Chalkonen durch Heck-Reaktion

Der Einsatz von Arylvinylketonen **45** ist jedoch nicht ohne Einschränkungen möglich. Als zumeist ölig vorliegende Verbindungen¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ sind sie schwierig exakt zu portionieren. Außerdem ist durch das

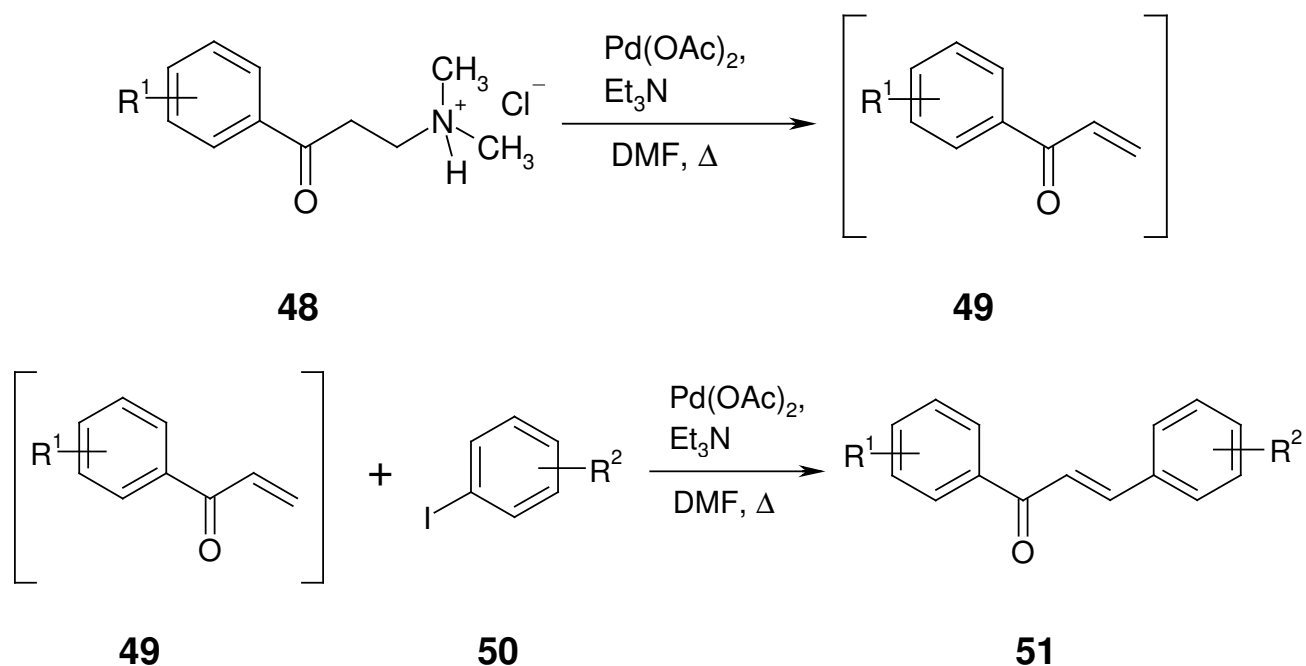
Vorliegen einer reaktiven endständigen Doppelbindung eine Polymerisation begünstigt^{164, 167}, besonders beim Erhitzen¹⁶⁸.

Davon abgesehen erschien der Einsatz von 1-Aryl-2-propen-1-onen in einer Heck-Reaktion mit Iodaromaten als interessante Möglichkeit für einen einfachen und schnellen Zugang zu Chalkonen. Mit den in Kapitel 2.2 bereits vorgestellten Verbindungen standen Iod-substituierte Vorstufen als Reaktionspartner zur Verfügung. Deshalb wurde über Möglichkeiten nachgedacht, wie die direkte Verwendung von Arylvinylketonen umgangen werden könnte.

Bereits im Jahr 1903 berichteten van Marle et al.¹⁶⁹ von der thermischen Zersetzung von *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propen-1-aminen zu Phenylvinylketon.

Mannich et al.¹⁶⁶ griffen die bei van Marle¹⁶⁹ beschriebene Reaktion von Acetophenon-Derivaten mit Formaldehyd und Ammoniumchlorid zu *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propen-1-aminen („Mannich-Basen“) im Jahr 1922 wieder auf. Auch sie konnten die Bildung von Arylvinylketonen beim Erhitzen von Mannich-Basen beobachten.

Im Rahmen dieser Arbeit war geplant, diese Zersetzungsreaktion von Mannich-Basen auszunutzen, um *in situ* terminale Alkene für eine Heck-Reaktion bereitzustellen (Schema 2-21).



Schema 2-21: Reaktionsschema der neuen Modifizierung der Heck-Reaktion

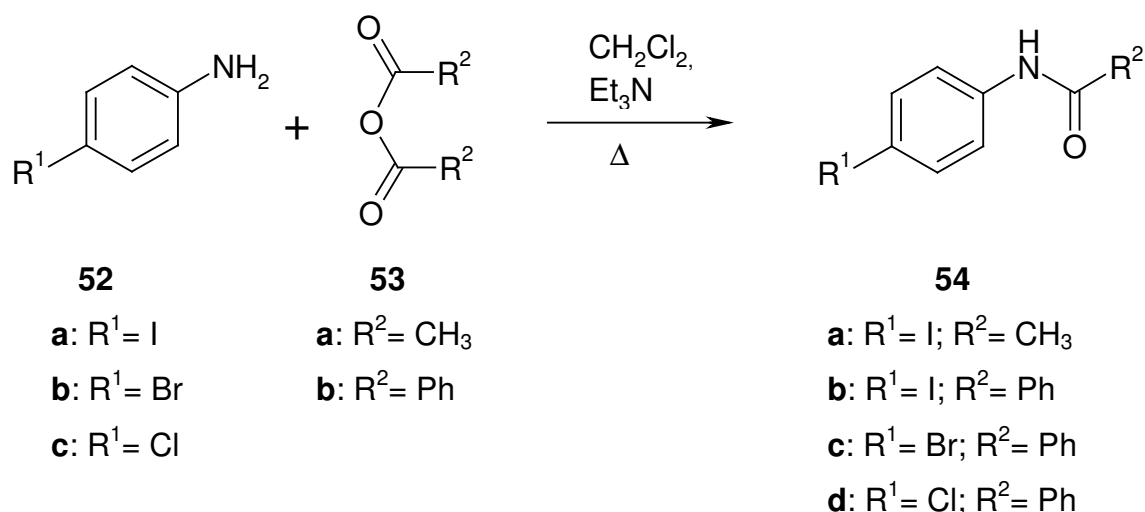
Bevor die neue Palladium-katalysierte Reaktion für die Synthese von 2-(3-Aryl-3-oxo-prop-1-en)-funktionalisierten Paullonen verwendet werden konnte, wurden die Reaktionsparameter einer Optimierung unterzogen, wie in Abschnitt 2.4.5 beschrieben.

2.4.3 Synthese von 4-Halogenphenylbenzamid

Für die Versuche zur Optimierung der neuen Heck-analogen Reaktion zwischen terminalen Alkenen aus Mannichbasen und Iodaromaten wurden verschiedene Iodaromaten verwendet.

Als Verbindungen, die durch eine Amidfunktion in para-Position ähnliche elektronische Eigenschaften wie 2-Iod-substituierte Paullone besitzen, wurden *N*-(4-Iodphenyl)acetamid (**54a**) und *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) in den Optimierungsprozess mit einbezogen. Außerdem war die Reaktivität von 4-Chlor- und 4-Bromphenylbenzamid Teil der Untersuchungen.

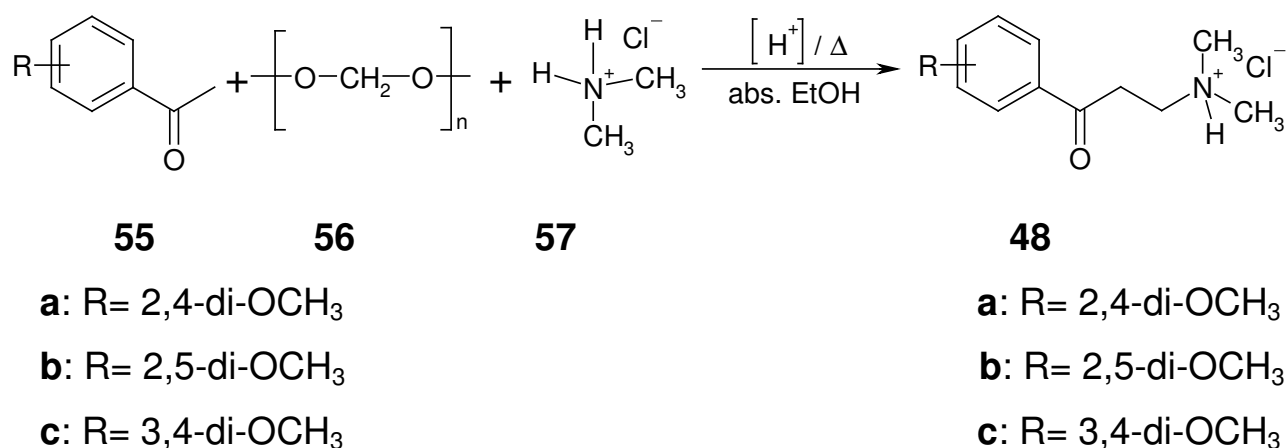
Die Synthese der vier Verbindungen **54a-d** gelang nach einer Arbeitsvorschrift von Björnstedt et al.¹⁷⁰ durch Acetylierung bzw. Benzoylierung der entsprechenden 4-Halogenaniline **52a-c** mittels Acetanhydrid **52a** bzw. Benzoesäureanhydrid **52b** in Dichlormethan unter Zusatz von Triethylamin als Base (Schema 2-22).



Schema 2-22

2.4.4 Synthese von aromatischen Keton-Mannichbasen

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Synthese der aromatischen Keton-Mannichbasen **48a-c**. Die Acetophenon-Derivate (**55a-c**) wurden nach Mannich et al.¹⁶⁸ mit Paraformaldehyd (**56**), Dimethylammoniumchlorid (**57**) und konzentrierter Salzsäure in Ethanol zum Rückfluss erhitzt (Schema 2-23). Die Produkte **48a-c** konnten nach Zugabe von Aceton als kristalline Produkte gewonnen werden.



Schema 2-23

2.4.5 Untersuchungen zur Optimierung der Heck-Reaktion mit Keton-Mannichbasen

Die Optimierung der Heck-Reaktion mit Keton-Mannichbasen als *in situ*-Lieferanten der Alkenkomponente kann in mehrere Schritte unterteilt werden.

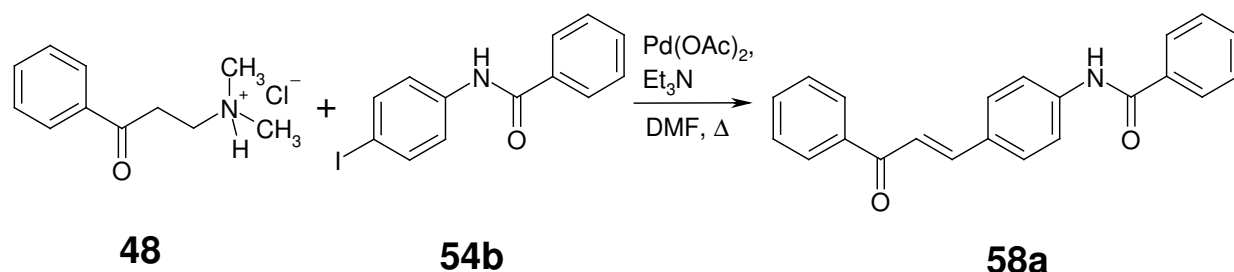
Als erstes wurden Versuche zur Synthese von *N*-{4-[(1*E*)-3-Oxo-3-phenyl-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58a**) als Modellsubstanz mit verschiedenen Palladiumkatalysatorsystemen durchgeführt. Zwei der Systeme wurden ausgewählt, um den Einfluss verschiedener Katalysatormengen auf die Reaktion zu untersuchen. Anschließend wurde die Reaktion auf verschiedene Keton-Mannichbasen und verschiedene Iodaromaten ausgeweitet. Anhand ausgewählter Beispiele wurde außerdem die Reaktivität von Brom- und Chlor-substituierten Aromaten unter den zu Beginn ausgewählten Bedingungen untersucht.

2.4.5.1. Art und Menge des Palladiumkatalysatorsystems

Für die Heck-Reaktion werden vielfältige Palladiumkatalysatorsysteme angewendet,^{135, 152} von denen für die hier untersuchte Reaktion folgende erprobt wurden: Bistriphenylphosphinpalladium(0)dichlorid ($[\text{Ph}_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) ($\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$) und 1,1'-1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)dichlorid-Methylenchlorid-Komplex ($\text{PdCl}_2\text{dppf}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$), sowie Palladium(II)acetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), Palladium(II)dibenzoylacetone ($[\text{Pd}(\text{dba})_3]$), z.T. unter Zusatz der Liganden Triphenylphosphin (Ph_3P) und Diazabicyclooctan (DABCO) (Tabelle 2-3).

Als Modell diente die Reaktion zwischen *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid (**48**) und *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) zu **58a** gemäß Schema 2-21 (zu finden unter 2.4.2). Die Reaktion wurde im Parallelsynthesereaktor bei 140 °C durchgeführt. Auf die Begasung mit Stickstoff wurde verzichtet.

Tabelle 2-3: Auswirkung verschiedener Palladiumkatalysator-Systeme auf die Ausbeute



Versuch	Katalysator	Zugesetzter Ligand	Base	Ausbeute ^a [%]
1	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.05 mmol Ph ₃ P	14.2 mmol Et ₃ N	37
2	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.1 mmol DABCO	2.2 mmol K ₂ CO ₃	47
3	0.05 mmol [Ph ₃ P] ₂ PdCl ₂	-	14.2 mmol Et ₃ N	21
4	0.05 mmol Pd[Ph ₃ P] ₄	-	14.2 mmol Et ₃ N	13
5	0.05 mmol PdCl ₂ dppf ₂ · CH ₂ Cl ₂	-	14.2 mmol Et ₃ N	37
6	0.025 mmol Pd ₂ (dba) ₃	-	14.2 mmol Et ₃ N	50
7	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	14.2 mmol Et ₃ N	44

Reaktionsbedingungen:

1 mmol *N*-(4-Iodphenyl)benzamid, 1.1 mmol *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid und die jeweils angegebenen Mengen an Katalysator, Ligand und Base werden in 5 ml DMF suspendiert und 30 min bei 140 °C (Blocktemperatur) gerührt. Anschließend wird der Ansatz durch eine mit K60-Kieselgel gefüllte Glasfritte filtriert.

^a Isoliertes Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol

Die höchste Ausbeute wurde bei ligandfreiem Einsatz von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ erzielt, ohne Zusatz von Liganden. Auch das System mit DABCO als Ligand und Kaliumcarbonat als Base erschien als gut geeignet für die Reaktion.

Aus allen Ansätzen, in denen Phosphinliganden zusätzlich zum Palladiumsalz verwendet wurden, konnte das Produkt **58a** nur in deutlich schlechterer Ausbeute isoliert werden. Dies deckt sich mit der Aussage von Bräse und de Meijere¹⁷¹, dass die Reaktivität von Iodaromaten in Anwesenheit von Phosphinliganden sinkt.

Da bereits eine Reihe von weiteren Versuchen im ligandfreien Palladium(II)acetat-System durchgeführt worden waren, welches in dieser Versuchsreihe zwar nicht am Besten abschnitt, aber ebenfalls ein gutes Ergebnis lieferte, wurde dieses für alle weiteren Optimierungsschritte verwendet. Zusätzlich wurde jeweils zum Vergleich noch einmal der Einfluss verschiedener Triphenylphosphinmengen getestet, obwohl der Einsatz von Phosphinliganden bisher keinerlei Vorteil gezeigt hatte.

Im Folgenden wurden anhand von **58a** verschiedene Reaktortypen und Aufarbeitungsmethoden verglichen (Tabelle 2-4).

Der Reaktionsansatz wurde entweder herkömmlich im Rundkolben mit einem auf 150 °C aufgeheizten Ölbad erhitzt (Reaktortyp „K“) oder im Parallelsynthesereaktor (Reaktortyp „P“) bei 140 °C (eingestellte Temperatur des Heizblocks) gerührt. Die Abtrennung des während der Reaktionskontrolle über DC detektierten Startflecks geschah entweder durch eine 10 cm lange Kieselgelsäule („C“), durch ein 3 cm hohes Kieselgelbett („KF“) in einer Glasfritte oder eine 2.5 cm hohe Schicht an Celite® in einer Glasfritte.

Tabelle 2-4: Optimierung des Reaktortyps und der Startfleck-Abtrennung

Versuch	Pd(OAc) ₂ [mmol]	TPP [mmol]	Reaktor- typ	Startfleck- Abtrennung	DMF [ml]	Ausbeute ^a [%]
1	0.05	-	P	KF	5	44
2	0.05	-	K	C	10	35
3	0.05	0.05	P	KF	5	37
4	0.05	0.05	P	Celite [®]	5	32
5	0.05	0.05	K	C	12	38

Reaktionsbedingungen:

1 mmol *N*-(4-Iodphenyl)benzamid, 1.1 mmol *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid und die jeweils angegebenen Mengen an Katalysator, Ligand und 2 ml Triethylamin werden in DMF suspendiert und 30 min erhitzt. Definition der Abkürzungen P, K, KF siehe Erläuterungen im Text.

^a Isoliertes Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol.

Die Durchführung der Reaktion im Parallelsynthesereaktor mit anschließender Abtrennung des Startflecks über eine mit Kieselgel gefüllte Glasfritte erwies sich als beste Variante. Diese Durchführungsmethode wurde für alle folgenden Experimente beibehalten.

Mit einer weiteren Versuchsreihe sollte die Frage geklärt werden, welche Auswirkungen eine Reduktion der Katalysatormenge hat (Tabelle 2-5).

Es zeigte sich, dass die Katalysatormenge die Ausbeute nur wenig beeinflusst. Das beste Ergebnis wurde bei der Anwendung von 0.05 mmol Palladium(II)acetat erhalten. Dies entsprach einer Menge von 0.05 Äquivalenten bezogen auf die eingesetzte Menge an Iodaromat.

Erneut fiel auf, dass der Zusatz von Triphenylphosphin im Vergleich zu ligandfreien Versuchen stets die Ausbeute verringerte.

Tabelle 2-5: Untersuchungen zur Menge an Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin

Nummer	Pd(OAc) ₂ [mmol]	TPP [mmol]	Ausbeute ^a [%]
1	0.1	0.1	11
2	0.1	-	43
3	0.05	0.1	29
4	0.05	0.05	37
5	0.05	-	44
6	0.025	0.025	34
7	0.025	-	38
8	0.0125	0.0125	25
9	0.0125	-	40

Reaktionsbedingungen:

1 mmol *N*-(4-Iodphenyl)benzamid, 1.1 mmol *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid und die jeweils angegebenen Mengen an Katalysator, Ligand und 2 ml Triethylamin werden in DMF suspendiert und 30 min bei 140 °C (Heizblocktemperatur) gerührt.

^a Isoliertes Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol.

In Tabelle 2-6 sind die Auswirkungen weiterer Parameter wie der Menge des eingesetzten Mannichbase-Hydrochlorids, die eingestellte Blocktemperatur oder die Art des Mannichbase-Salzes dargestellt.

Tabelle 2-6: Veränderung weiterer Parameter

Nummer	Pd(II)acetat [mmol]	TPP [mmol]	Ausbeute ^a [%]	Bemerkung
1	0.05	0.05	37	
2	0.05	-	44	
3	0.05	-	38	Anwendung von 1.5 mmol Mannichbase
4	0.05	-	47	Blocktemperatur 180 °C
5	0.05	-	54	Mannichbase: <i>N,N,N</i> -Trimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumiodid
6	0.05	0.05	43	Mannichbase: <i>N,N,N</i> -Trimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumiodid

Reaktionsbedingungen:

1 mmol *N*-(4-Iodphenyl)benzamid, 1.1 mmol *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid (außer Nummer 5 und 6) und die jeweils angegebenen Mengen an Katalysator, Ligand und 2 ml Triethylamin werden in DMF suspendiert und 30 min gerührt.

^a Isoliertes Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol.

Durch den Zusatz eines 1.5-fachen Überschusses von *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid bezogen auf *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (vorher 1.1-facher Überschuss) sinkt die Ausbeute.

Die Einstellung einer mit 180 °C um 40 °C höheren Temperatur als bei den vorhergehenden Versuchen führte zu einer geringen Steigerung der Ausbeute um 3%. Die direkt im Reaktionsansatz gemessene Temperatur betrug bei beiden Versuchen 100 °C. Als mögliche Ursache kommt die Bildung eines Azeotrops des bei 153 °C siedenden *N,N*-Dimethyl-

formamids mit Triethylamin (Sdp.: 90 °C) in Frage. Weitere Einflüsse der Reaktionstemperatur auf die Ausbeute wurden nicht untersucht.

Bei der Anwendung einer dreifach am Stickstoff methylierten Mannichbase (*N,N,N*-Trimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumiodid) anstatt *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid konnte eine um 10% höhere Ausbeute festgestellt werden. Als Produkt der Mannich-Reaktion nach Schema 2-23 (Abschnitt 2.4.4) werden nur die *N*-dimethylierten Mannichbasen-Hydrochloride gewonnen. Die Herstellung dreifach *N*-methylierter Mannichbasen durch die zusätzliche Methylierung würde einen weiteren, der Heck-Reaktion vorgeschalteten Syntheseschritt beinhalten, der den Gesamtaufwand für die Reaktion deutlich erhöht. Deshalb wurde diese Variante trotz Ausbeutesteigerung nicht bei der Erstellung einer Standardvorschrift der neuen Heck-Reaktion mit einbezogen.

Die Reaktionszeit war bei allen Versuchen mit 30 min sehr kurz und unterschritt die Dauer der in Abschnitt 2.4.2 vorgestellten Syntheseverfahren für Chalkone deutlich, bei denen sich die Reaktionszeit zwischen mehreren Stunden bis Tagen bewegte.

Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse wurden folgende Standardbedingungen für die Heck-Reaktion zur Synthese von Chalkonen ausgewählt (Tabelle 2-7).

Tabelle 2-7: Standardbedingungen für die Heck-Reaktion zu Synthese von Chalkonen

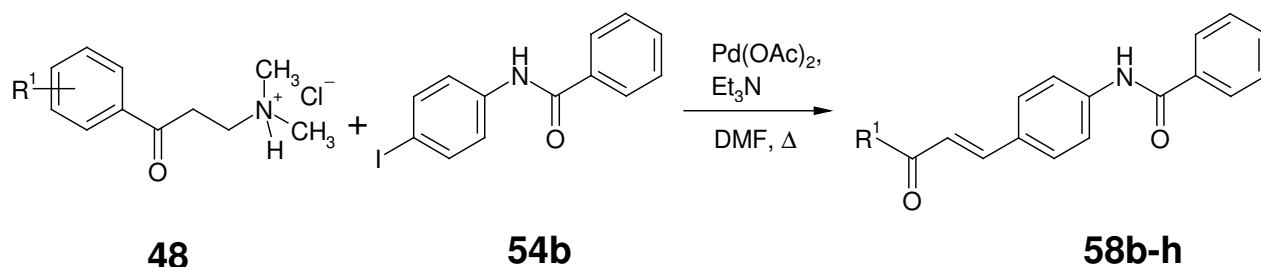
Reagenzien/Parameter	Menge
Iodaromat	1.0 mmol
<i>N,N</i> -Dimethyl-Mannichbase-Hydrochlorid	1.1 mmol
Palladium(II)acetat	0.05 mmol
Triethylamin	2 ml
DMF	5 ml
Heizblocktemperatur des Parallelsynthese-Reaktors	140 °C
Reaktionszeit	30 min

2.4.5.2 Anwendung weiterer Keton-Mannichbasen und Iodaromaten

Zur Untersuchung der Anwendungsbreite der Reaktion wurden weitere Keton-Mannichbasen-Hydrochloride und Iodaromaten auf ihre Reaktionsfähigkeit bei den unter 2.4.5.1 (Tabelle 2.7) festgelegten Standardbedingungen getestet.

Tabelle 2-8 zeigt die Ergebnisse der Reaktion von verschiedenen Mannichbase-Hydrochloriden (**48**) mit *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**).

Tabelle 2-8: Experimente mit verschiedenen Mannichbasen



Verbindung	- R ¹	Ausbeute ^a [%]	HPLC-Analyse ^b	
			Produkt [%]	Edukt ^c [%]
58b	4-CH ₃ O-Ph-	29	71.8	~ 5 ^d
58c	3,4,5-tri-CH ₃ O-Ph-	53	72.7	2.7
58d	4-Cl-Ph-	37	~ 72 ^d	X ^d
58e	4-OH-Ph-	30	66.3	1.5
58f	2-Thienyl-	65	63.4	~4 ^d
58g	4-Furyl-	40	72.8	3.5
58h	3-Pyridinyl-	43	67.0	1.1

^a Isoliertes Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol^b 100%-Methode^c Durch Spiking-Experimente identifiziert^d genaue Quantifizierung nicht möglich durch Peaküberlappung

Alle Verbindungen dieser Reihe lagen an der Doppelbindung *E*-konfiguriert vor. Das Protonenresonanzspektrum wies, wie schon bei den 2-Vinylpaullonen (Abschnitt 2.3) berichtet, für die beiden Protonen der

Doppelbindung zwei Dubletts mit einer großen Kopplungskonstante ($^3J = 15.7$ Hz) auf.

Die gefundenen Ausbeuten lagen im Rahmen der für die Modellreaktion zwischen *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid und *N*-(4-Iodphenyl)benzamid gefundenen Werte. Berücksichtigt man, dass die Reaktionskontroll-DCs keine intensiven Nebenflecken neben dem Produktfleck zeigten, erscheinen die erhaltenen Ausbeuten relativ gering. Eine HPLC-Analyse der Reaktionsansätze vor dem Umkristallisieren sollte zur Klärung beitragen, ob die niedrige Ausbeute auf unvollständige Reaktion oder die Entstehung von Nebenprodukten zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der HPLC-Analyse sind in Tabelle 2-8 dargestellt. Die Werte wurden jeweils nach Anwendung der 100%-Methode auf die Gesamtfläche des Chromatogramms erhalten. Durch Spiking-Experimente konnte die Identität des Peaks für *N*-(4-Iodphenyl)benzamid in jedem Chromatogramm nachgewiesen werden. Die genaue Berechnung der Peakfläche für das Edukt war nicht in allen Fällen möglich, da es zu Peaküberlappungen kam. Trotzdem war deutlich zu erkennen, dass bei jedem Versuch noch eine geringe Menge an Edukt nach 30 minütiger Reaktionszeit vorhanden ist, jedoch nicht so viel, dass hieraus die niedrigen Ausbeuten erklärt werden könnten.

Außer dem Produkt- und dem Eduktpeak waren jeweils noch andere Nebenpeaks zu erkennen. In keinem Fall traten Peaks mit einem Anteil von mehr als 5% an der Gesamtpeakfläche des Chromatogramms auf.

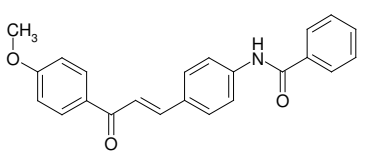
Die geringe Ausbeute ist daher wahrscheinlich auf Verluste bei der Aufarbeitung und Reinigung, insbesondere bei der Umkristallisation, begründet. Im Fall der zum Produkt **58b** führenden Reaktion konnte die

Identität eines in geringer Menge angefallenen Nebenprodukts geklärt werden.

Während des Umkristallisierens von **58b** wurde ein schwerlöslicher, weißer Feststoff isoliert, der gemäß HPLC-Analyse eine Reinheit von 96% aufwies. Ein Spiking-Experiment mit dem Hauptprodukt **58b** erbrachte den Nachweis, dass es sich dabei nicht um **58b** handelte. Die Durchführung der Baeyerschen-Probe auf einer DC-Platte war für das Nebenprodukt positiv - ein Zeichen für das Vorliegen einer leicht oxidierbaren Doppelbindung (vgl. Ausführungen unter 2.3).

Ein Vergleich der Signale der Protonenresonanzspektren für das Produkt **58b** und das Nebenprodukt (**58bNP**) ist in Tabelle 2-9 aufgeführt.

Tabelle 2-9: Vergleich der Daten der ^1H -NMR-Spektren von **58b** und **58bNP**

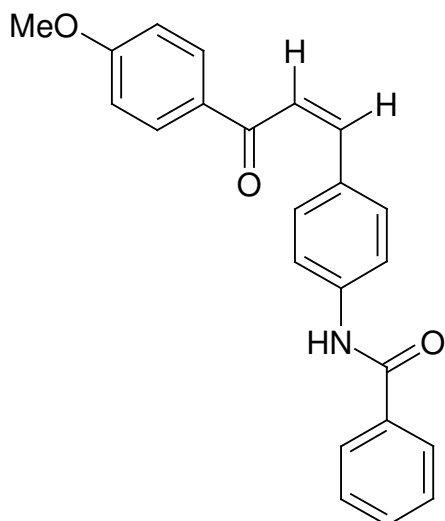
Verbindung	Strukturformel	^1H NMR Spektrum (DMSO), δ [ppm] (J in [Hz])
58b		3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.08 – 7.11 (m, 2H, ArH), 7.54 – 7.57 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.69 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J=15.7$) , 7.89 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $J=15.7$) , 7.90 (s, 4H, ArH), 7.97 – 7.99 (m, 2H, ArH), 8.16 – 8.17 (m, 2H, ArH), 10.46 (s, 1H, NH)
58bNP	?	3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (s, 2H) , 6.92 – 6.95 (m, 2H, ArH), 7.27 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.48 – 7.58 (m, 5H, ArH), 7.83 – 7.86 (m, 2H, ArH), 7.88 – 7.90 (m, 2H, ArH), 10.08 (s, 1H, NH)

Im Spektrum für **58b** waren die zwei für die *trans*-Doppelbindung erwarteten Dubletts mit einer Kopplungskonstante von 15.7 Hz deutlich erkennbar.

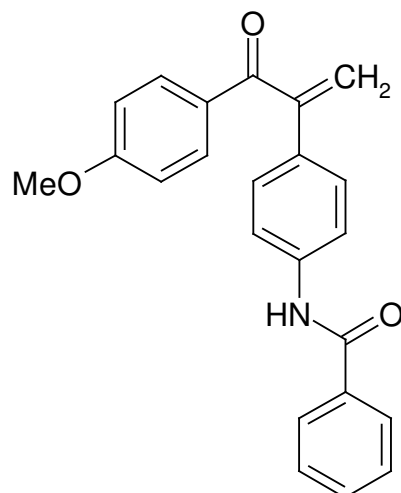
Im ^1H -NMR-Spektrum für das Nebenprodukt **58bNP** fehlten diese beiden charakteristischen Dubletts. Die Lage und Aufspaltungsmuster der anderen Signale waren aber ähnlich zum Signalmuster des Produkts **58b** und auch die Summe aller Intergrale des Nebenprodukts entsprach der Protonenanzahl von **58b**. Anstatt der beiden Dubletts für die *trans*-Doppelbindung enthielt das Spektrum von **58bNP** ein Singulett mit der Intensität von zwei Protonen.

Die Auswertung eines EI-Massenspektrums für **58bNP** bestätigte die Vermutung, dass es sich um ein Konstitutionsisomer handeln könnte. Es wurde ein Molpeak bei $m/z = 357$ detektiert. Diese Massenzahl besitzt auch **58b**.

Somit waren zwei verschiedene Strukturen, das *cis*-Isomer **58bNP1** und **58bNP2**, denkbar. Beide Verbindungen sind Strukturen, die unter den Bedingungen einer Heck-Reaktion entstehen können.¹⁷²



58bNP1



58bNP2

Mittels eines ^{13}C -NMR-DEPT-Spektrums sowie eines H,C-HSQC-Experiments konnte schließlich das Vorliegen von **58bNP1** belegt werden.

Bei Vorliegen der Struktur **58bNP2** sollte das ^{13}C -NMR-DEPT-Spektrum (Abb. 2-1) einen Peak mit negativer Phase für ein sekundäres Kohlenstoffatom aufweisen. Dies ist nicht der Fall.

Stattdessen zeigt das ^{13}C -NMR-DEPT-Spektrum zwei Peaks für tertiäre C-Atome, die beim H,C-HSQC-Experiment jeweils einen Kreuzpeak mit dem Singulett bei 4.85 ppm im Protonenspektrum besitzen (Abb. 2-2).

Die beiden Protonen dieses Singuletts bei 4.85 ppm gehören somit zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen an. Normalerweise wären für Protonen an einer *cis*-Doppelbindung zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstante im Bereich 6-12 Hz zu erwarten. Hier liegt offensichtlich eine zufällige Isochronie vor.

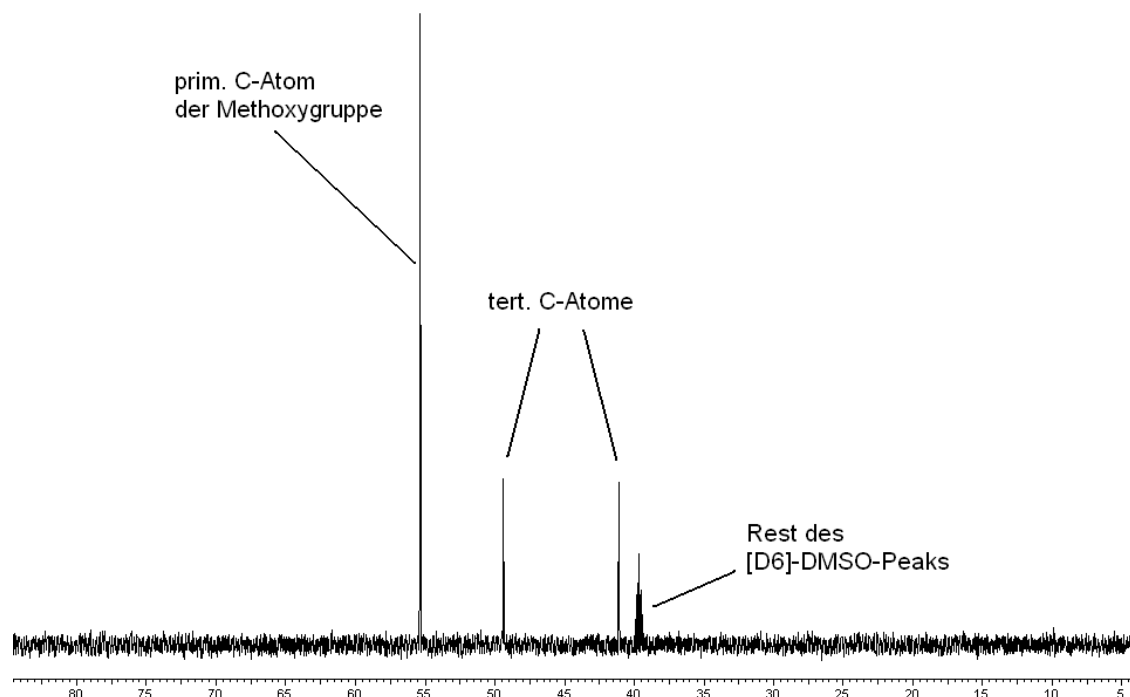


Abbildung 2-1: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-DEPT-Spektrum von **58bNP1**

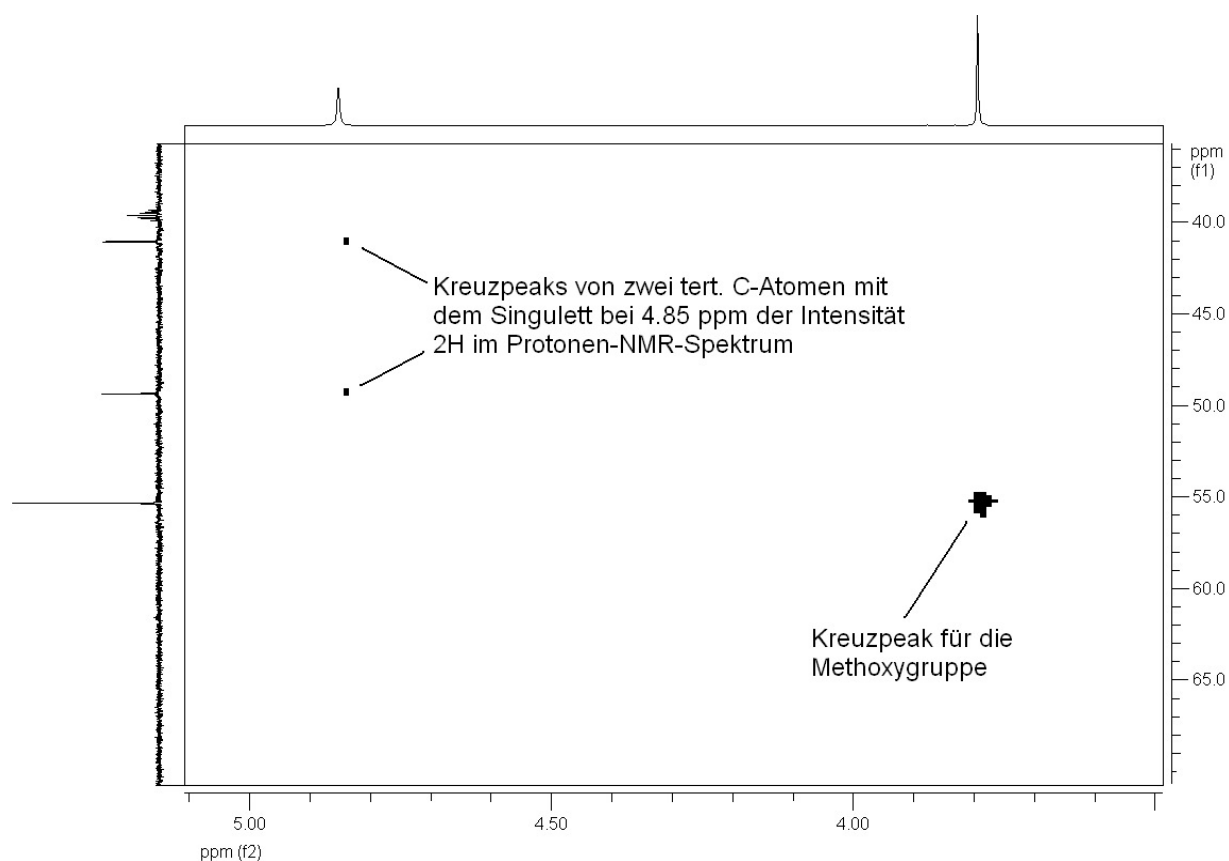
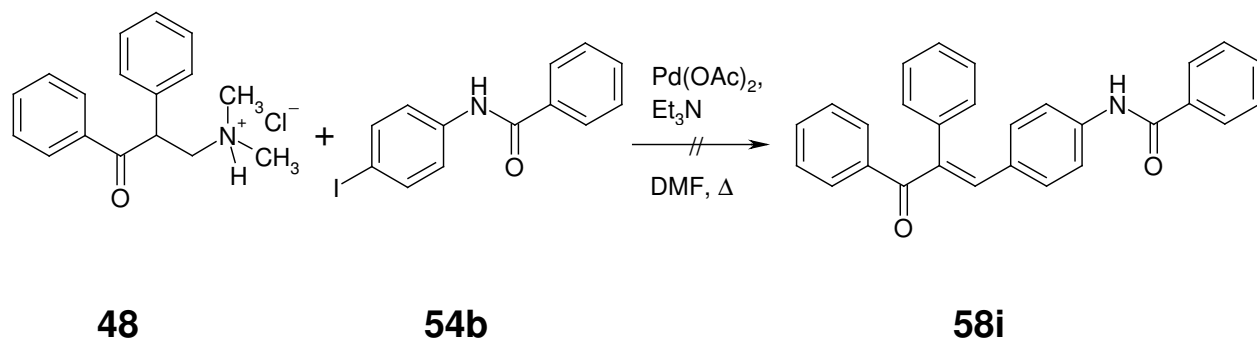


Abbildung 2-2: Ausschnitt aus dem H,C-HSQC-Spektrum von **58bNP1**

Über eine mögliche *cis-trans*-Isomerisierung von Chalkonen wurde von einigen Autoren berichtet.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Hieraus lässt sich schließen, dass vermutlich ein thermisch oder durch Licht induzierter Isomerisierungsprozess während der Reaktion, vermutlich aber im größeren Maße während des Umkristallisierens, für die niedrige Ausbeute verantwortlich war.

Zur Untersuchung der Reaktivität einer im Bereich der späteren Doppelbindung substituierten Mannichbase wurde die Reaktion zwischen *N,N*-Dimethyl-3-oxo-2,3-diphenyl-1-propanaminiumchlorid und *N*-(4-Iodphenyl)benzamid durchgeführt. Die Isolierung des erwarteten Produkts **58i** war jedoch nicht erfolgreich (Schema 2-24).



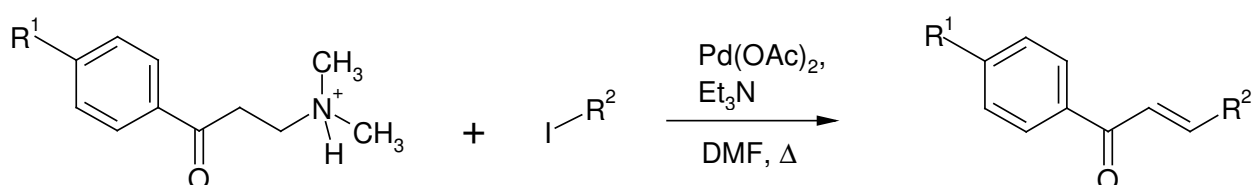
Schema 2-24

Die DC-Kontrolle zeigte ein Vielstoffgemisch mit zwei Hauptflecken, von denen ein Fleck schnell-positiv mit Kaliumpermanganat-Lösung reagierte. Die beiden Flecken lagen jedoch so dicht beieinander, dass der Versuch einer säulenchromatographischen Trennung keine vielversprechende

Option darstellte. Der Versuch, das isolierte Substanzgemisch durch einfaches Umkristallisieren aus Ethanol zu trennen, schlug fehl.

Ergebnisse der Variation des verwendeten Iodaromaten sind Tabelle 2-10 zu entnehmen.

Tabelle 2-10: Experimente mit verschiedenen Iodaromaten



Verbindung	-R ¹	- R ²	Ausbeute ^a [%]
58j	-OCH ₃	3-CN-Ph-	52
58k	-OCH ₃	3-Cl-Ph-	64
58l	-OCH ₃	4-(CH ₃ CONH)-Ph-	41
58m	-OCH ₃	4-NO ₂ -Ph-	48
58n	-H	4-NO ₂ -Ph-	26
58o	-OCH ₃	1-Naphthyl-	50
58p	-OCH ₃	5-Phenoxy-2-pyridinyl-	45
58q	-H	5-Phenoxy-2-pyridinyl-	24
58r	-OCH ₃	4-NH ₂ -Ph-	Produktgemisch
58s	-OCH ₃	2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl-	Produktgemisch

Erläuterung:

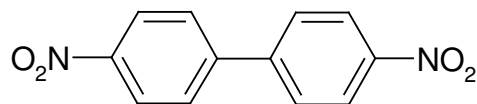
^a Isoliertes Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol.

Bei Einsatz eines Iodaromaten mit einem +M-Substituenten wie einer Aminogruppe entstand ein Produktgemisch (**58r**), dessen Trennung nicht gelang. Auch das ölige Produktgemisch **58s**, welches bei Verwendung von 6-Iod-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin isoliert wurde, konnte nicht gereinigt werden.

Allgemein ließ sich feststellen, dass der Einsatz von –I und –M-Substituenten die Reaktivität für die untersuchte Reaktion steigerte und das Produkt in höherer Ausbeute isoliert werden konnte. Dies lässt sich aus dem Mechanismus der Heck-Reaktion erklären, bei der die Trennung der Aromat-Halogen-Bindung während der oxidativen Addition umso leichter abläuft, je schwächer diese Bindung ausgeprägt ist, was besonders bei elektronenarmen Aromaten der Fall ist.

Die Ausbeute des 4-Nitrochalkons scheint dieser Theorie auf den ersten Blick zu widersprechen. Obwohl die 4-Nitro-Gruppe ein sehr starker elektronenziehender Rest ist und im Gegensatz zur 3-Chlor- und 3-CN-Funktion außerdem in konjugativ günstiger para-Position zur Abgangsgruppe vorliegt, war die Ausbeute an 4-Nitrochalkon um 10% geringer als bei den zuvor genannten Derivaten.

Die Ursache hierfür ist die Bildung von 4,4'-Dinitrobiphenyl (**58nNP**). Über die Möglichkeit der Dimerbildung von Iodaromaten in Gegenwart von Palladium(II)acetat und Triethylamin berichteten bereits Clark et al.¹⁷⁶, denen es u.a. gelang, 4-Iodnitrobenzol zu 4,4'-Dinitrobiphenyl umzusetzen.

**58nNP**

Auch dieses Nebenprodukt konnte in reiner Form isoliert werden und zeichnet sich durch folgende Charakteristika aus:

Der bei der Reaktionskontrolle durch DC neben dem Produktfleck auftretende zweite intensive Fleck lässt sich durch Kaliumpermanganat-Lösung nicht oxidieren. Das ^1H -NMR-Spektrum des Nebenprodukts weist außer den Lösungsmittelpeaks nur ein AA'XX'-System auf, was auf einen 1,4-disubstituierten Aromaten hinweist.

Dafür spricht weiterhin, dass im ^{13}C -NMR für **58nNP** nur vier Signale detektiert wurden, wobei die beiden Signale für die tertiären C-Atome mehr als doppelt so hoch waren wie die Signale für die quartären Kohlenstoffatome.

Die Signale für die quartären C-Atome sind tieffeldverschoben, ein Indiz für das Vorliegen von stark entschirmenden, elektronenziehenden funktionellen Gruppen. Mithilfe der Bestimmung der Massenzahl konnte bewiesen werden, dass es sich um ein symmetrisches Biphenyl handelt und nicht etwa um einen einzelnen 1,4-disubstituierten Aromaten.

Auch die weiteren analytischen Daten von **58nNP** stimmen im Vergleich mit Literaturangaben für 4,4'-Dinitrobiphenyl überein. Eine detaillierte Auflistung befindet sich im experimentellen Teil.

2.4.5.3 Reaktivität von Brom- und Chloraromaten

Viele Literaturstellen belegen die Möglichkeit der Heck-Reaktion unter ligandenfreien Bedingungen, wobei vor allem Iodaromaten als besonders reaktiv gelten.

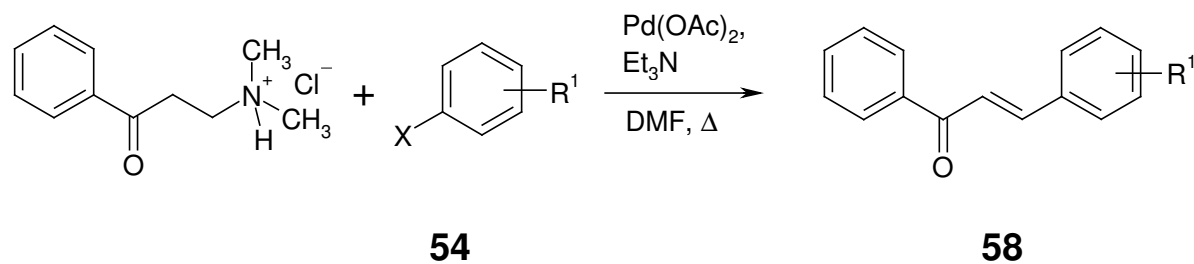
Industriell interessanter ist jedoch die Möglichkeit, auch Brom- oder Chloraromaten einsetzen zu können, da diese einfacher und vor allem preisgünstiger zugänglich sind. Leider zeigten sich Chlor- und Bromsubstituenten unter einfachen Heck-Bedingungen als schlechte Abgangsgruppen, was u.a. zur Synthese vieler spezieller neuartiger Phosphinliganden geführt hat.^{135, 177}

Tabelle 2-12 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung, ob Chlor- und Bromaromaten unter den ligandenfreien Bedingungen der Methode zur Reaktion gebracht werden können.

Wie erwartet zeigt sich der Chlor-Substituent als schlechte Abgangsgruppe. Nur bei einer gleichzeitigen Substitution des Phenylrings mit einer stark elektronenziehenden Funktion wie einer Nitrogruppe gelang es, das gewünschte Produkt zu isolieren.

Dagegen scheint die Reaktion mit Bromaromaten problemlos durchführbar zu sein. Die Ausbeuten sind im Vergleich zu den Versuchen mit äquivalenten Iodaromaten jedoch geringer.

Tabelle 2-12: Experimente mit Brom- und Chloraromaten



Verbindung	X-	- R ¹	Ausbeute [%] ^a
58n	Br	4-NO ₂ -	22
58t	Br	4-(CH ₃ CO)-	31
58a	Br	4-(PhCONH)-	30
58n	Cl	4-NO ₂ -	19
58a	Cl	4-(PhCONH)-	Keine Reaktion

Reaktionsbedingungen: Standardbedingungen, siehe Tabelle 2.7

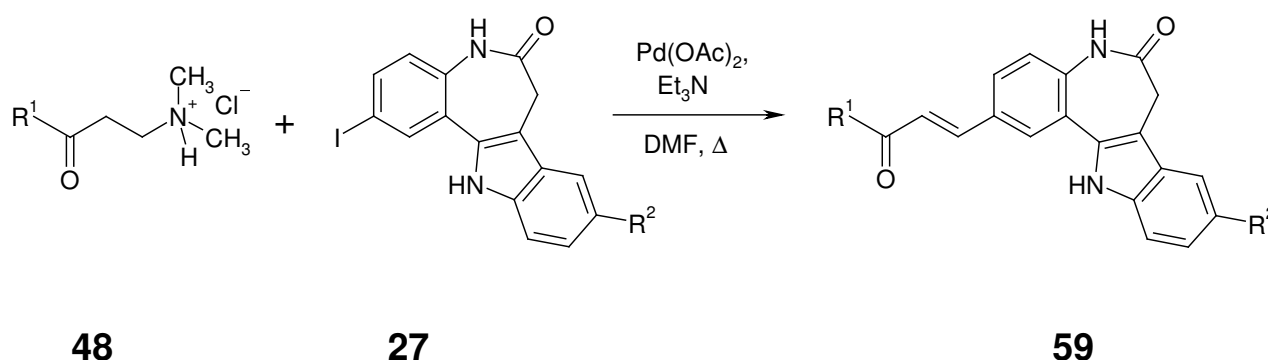
^a Isoliertes reines Produkt nach einmaliger Umkristallisation aus Ethanol.

2.5 Synthese von 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullonen

Die unter 2.4 vorgestellte Heck-Reaktion zur Synthese von Chalkonen wurde nach den vorausgegangenen Optimierungsschritten für die Synthese von Verbindungen angewendet, die durch ihre Struktur sowohl der Familie der Paullone als auch der Klasse der Chalkone zugeordnet werden können.

Die Reaktion wurde analog zu Schema 2-17 unter Verwendung der in Tabelle 2-7 vorgestellten Standardbedingungen durchgeführt.

Das jeweilige 2-iodsubstituierte Paullon wurde zusammen mit einem Mannichbase-Hydrochlorid in DMF suspendiert und unter Zusatz von Palladium(II)acetat und Triethylamin bei 140 °C im Parallelsynthesereaktor 30 min lang gerührt (Schema 2-25). Die Synthesen von **59g**, **59i** und **59o** wurden mit den Reagenzien der Standardbedingungen, jedoch im Rundkolben bei 150 °C und unter Verwendung von Triphenylphosphin als Ligand durchgeführt.



Schema 2-25: Heck-Reaktion mit Keton-Mannichbasen und Iodpaullonen

Tabelle 2-13 zeigt die durch die neue Heck-Reaktion erfolgreich hergestellten 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullone **59a-p**.

Tabelle 2-13: 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullone **59a-p**

59	R¹	R²
a	Ph-	-CH ₃
b	4-CH ₃ O-Ph-	-CH ₃
c	4-Cl-Ph-	-CH ₃
d	Ph-	-H
e	Ph-	-CF ₃
f	Ph-	-C(CH ₃) ₃
g	4-Cl-Ph-	-C(CH ₃) ₃
h	4-OH-Ph-	-C(CH ₃) ₃
i	4-CH ₃ O-Ph-	-C(CH ₃) ₃
j	2,4-di-CH ₃ O-Ph-	-C(CH ₃) ₃
k	2,5-di-CH ₃ O-Ph-	-C(CH ₃) ₃
l	3,4-di-CH ₃ O-Ph-	-C(CH ₃) ₃
m	3,4,5-tri-CH ₃ O-Ph-	-C(CH ₃) ₃
n	2-Furyl-	-C(CH ₃) ₃
o	2-Thienyl-	-C(CH ₃) ₃
p	3-Pyridinyl-	-C(CH ₃) ₃

Wie die unter 2.4 beschriebenen Chalkone liegen auch alle Produkte **59a-p** an der Doppelbindung *E*-konfiguriert vor. Für die Kopplungskonstante der beiden Dubletts für die Protonen an der C-C-Doppelbindung wurde im ¹H-NMR-Spektrum jeweils ein Wert von etwa ³*J* = 15.7 Hz gefunden.

2.5.1 Upscaling der Synthese von 9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(2-furyl)-3-oxo-1-propenyl]paullon (**59n**)

Nach der Auswertung der Ergebnisse der biologischen Testung der Paullonderivate an *L. donovani* (siehe Abschnitt 3.3) wurde das 9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(2-furyl)-3-oxo-1-propenyl]paullon **59n** für weitergehende Studien an mit *Leishmania donovani* infizierten Nagetieren ausgewählt.

Für die Untersuchungen wurde vom Kooperationspartner in Israel eine größere Menge an Substanz, nämlich 1 g (entspricht 2.4 mmol) angefordert. Nach Methode A bei Einsatz von 0.5 mmol 2-Iod-9-*tert*-butylpaullon konnten nur 71 mg (34% der theoretischen Ausbeute) isoliert werden.

Da es sich bei **59n** um das Produkt einer sechsstufigen Synthese handelte, wurde auf eine sehr starke Vergrößerung des Reaktionsansatzes verzichtet. Das Risiko, bei Misslingen des Upscaling-Prozesses sehr viel Produkt der fünften Synthesestufe zu verlieren, erschien zu groß.

Stattdessen wurde die Ansatzgröße auf 1 mmol verdoppelt und die Reaktion im Parallelsynthesereaktor in neunfacher Ausfertigung parallel angesetzt. Für die Reinigung wurden jeweils 4 bzw. 5 Ansätze gemeinsam umkristallisiert.

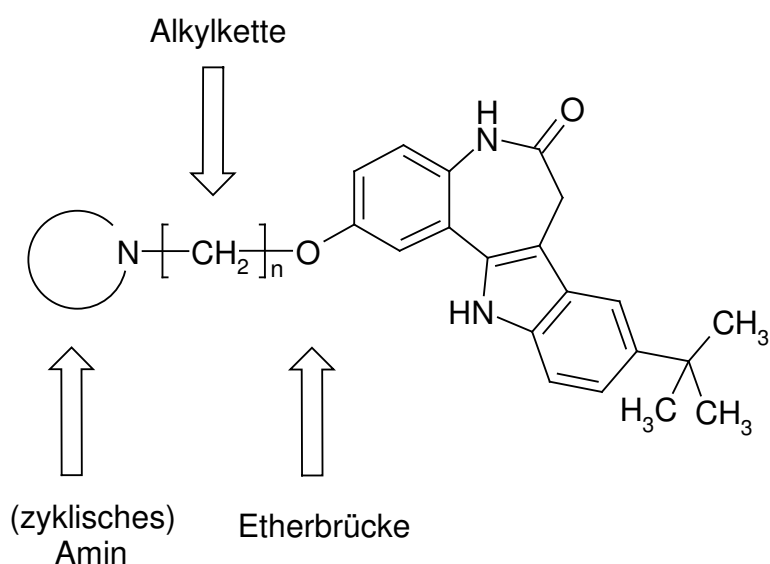
Desweiteren wurde die Reaktion zur Herstellung der direkten Vorstufe von **59n**, dem 2-Iod-9-*tert*-butylpaullon **27f**, in vergrößertem Maßstab durchgeführt. Hierbei konnte die Reaktion erfolgreich von der Durchführung im Rundkolben mit einem Ölbad als Heizquelle auf die Anwendung des Parallelsynthesereaktors übertragen werden.

Um ähnliche Temperaturbedingungen wie bei der klassischen Reaktion im Rundkolben zu erhalten, wurde die Temperatur der Wärmeplatte des Parallelsynthesereaktors so eingestellt, dass die im Reaktionsgefäßinneren gemessene Temperatur der Temperatur im Rundkolben entsprach.

2.6 Synthese von Aminoalkoxypaullonen

Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit der Paullonderivate im Hinblick auf mögliche *in vivo*-Tests war die Anknüpfung von ionisierbaren aminhaltigen Seitenketten an Position 2 des 9-*tert*-Butylpaullon-Grundkörpers geplant.

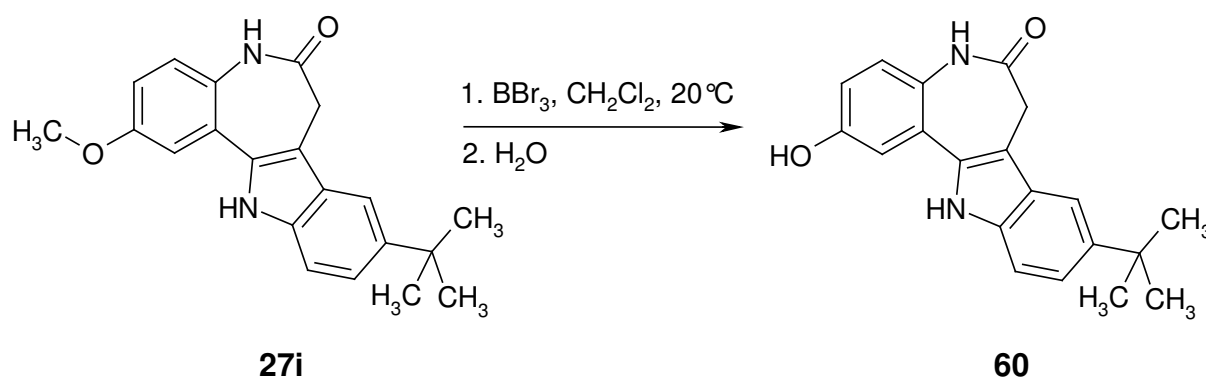
Die Anknüpfung der Seitenketten sollte über eine Etherbrücke gemäß Schema 2-26 erfolgen.



Schema 2-26

2.6.1 Synthese des Edukts zur Anknüpfung von Aminoalkylresten: 9-*tert*-Butyl-2-hydroxypaullon

Zum Erhalt der für die Williamson-Ethersynthese nötigen Hydroxylfunktion an Position 2 des 9-*tert*-Butylpaullons wurde zunächst die 2-Methoxy-substituierte Verbindung **27i** einer Etherspaltung mit Bortribromid unterworfen (Schema 2-27).

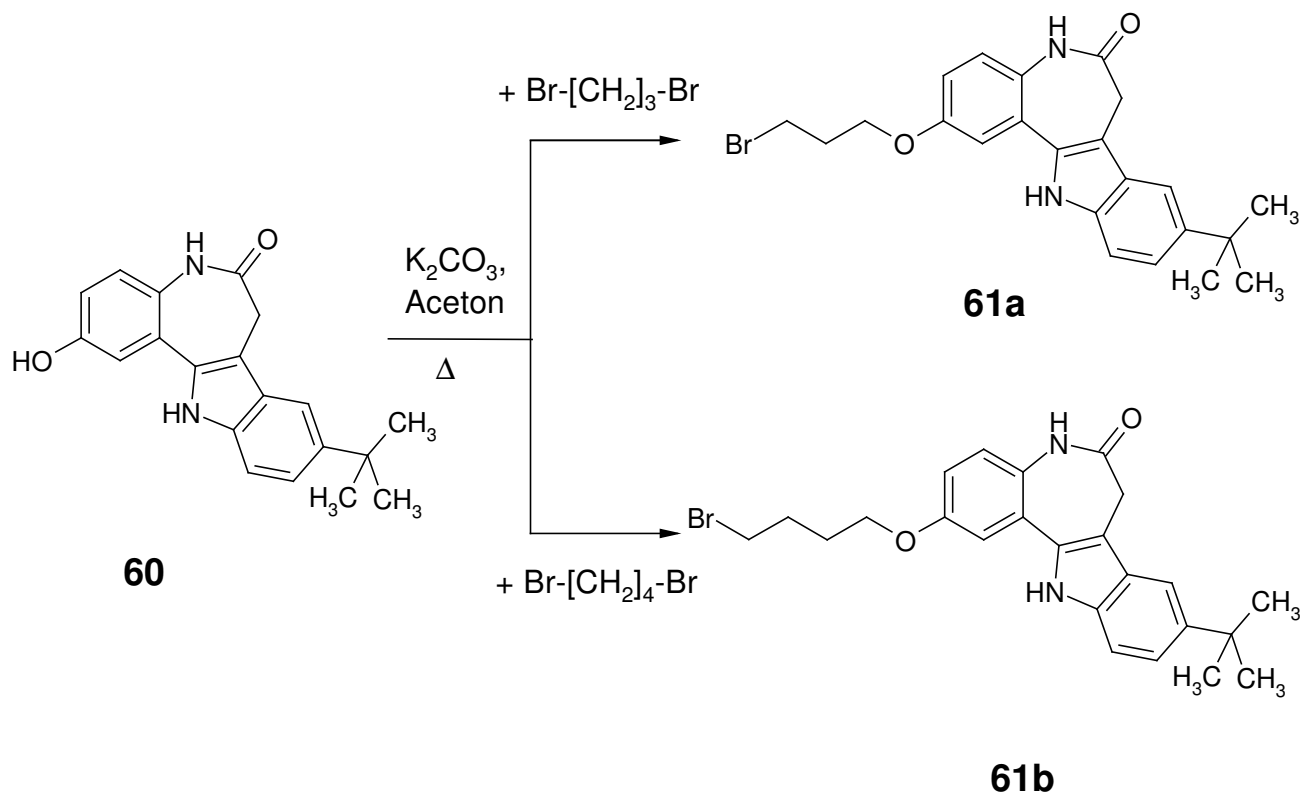


Schema 2-27: Etherspaltung mit Bortribromid

Einer Methode von McOmie¹⁷⁸ folgend, wurde das Edukt **27i** in getrocknetem Dichlormethan suspendiert und unter Zusatz eines vierfachen Überschusses an Bortribromid bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde konnte kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Daraufhin wurde Wasser hinzugefügt und der Ansatz eine Stunde gerührt. Durch Entfernung des Dichlormethans im Vakuum konnte das in Wasser unlösliche Produkt gewonnen werden.

2.6.2 Synthese von Bromalkoxypaullonen

Zur Vorbereitung auf die geplante Verknüpfung mit Aminen konnten aus **60** durch eine Williamson-Ethersynthese mit Dibrompropan bzw. Dibrombutan die Bromalkoxy-Derivate **61a-b** erhalten werden (Schema 2-28).



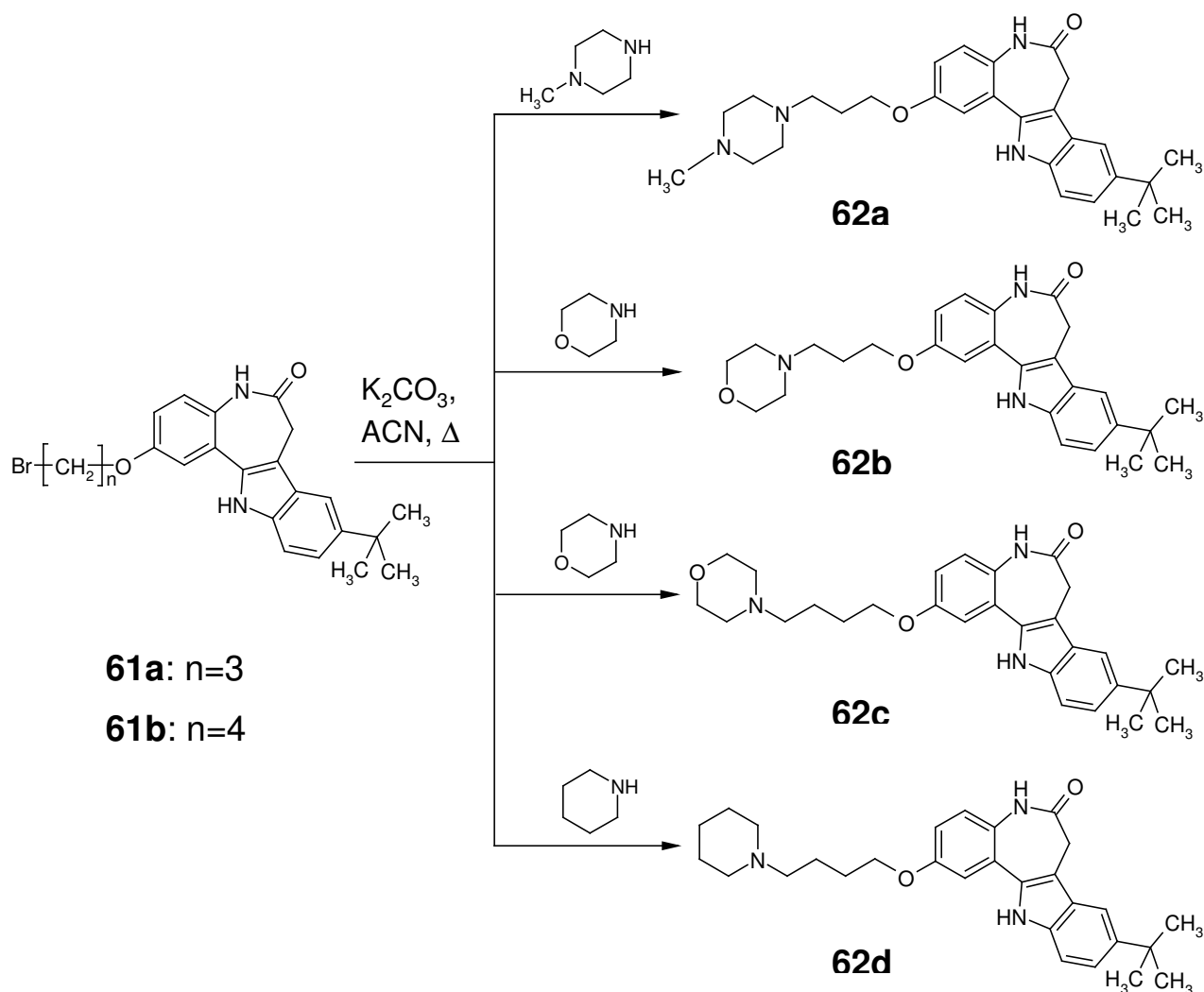
Schema 2-28: Williamson-Ethersynthese

Die Reaktion wurde nach einer von Claisen und Eisleb¹⁷⁹ vorgestellten und von Prühs¹⁸⁰ abgewandelten Methode durchgeführt. Hierbei wurde die phenolische Verbindung **60** in getrocknetem Aceton gelöst und unter Zusatz von wasserfreiem Kaliumcarbonat zum Rückfluss erhitzt, um die OH-Funktion zu deprotonieren. Nach Zugabe von Dibrompropan im zehnfachen Überschuss konnte eine vollständige Umsetzung des Edukts nach drei Stunden bei **61a** bzw. nach fünf Stunden bei **61b** beobachtet werden.

2.6.3 Synthese von Paullonen mit tertiären Aminogruppen

Für die Synthese von Paullonen mit tertiärer Aminofunktion in der Seitenkette wurden zwei Synthesemöglichkeiten ausgenutzt, wie aus Schema 2-29 und Schema 2-30 ersichtlich ist.

Schema 2-29 zeigt die Herstellung von Aminoalkoxy-Verbindungen durch Umsetzung der Bromalkoxyverbindungen **61a** und **61b** mit zyklischen Aminen wie z.B. Morpholin, Piperidin und N-Methylpiperazin.



Schema 2-29: Umsetzung von **61a** und **61b** mit zyklischen Aminen

Die Synthese erfolgte dabei nach einer bei Suresh Babu et al.¹⁸¹ beschriebenen Methode. Dabei wurde die jeweilige Bromalkoxyverbindung in Acetonitril suspendiert und nach Zusatz von wasserfreiem Kaliumcarbonat und dem jeweiligen zyklischen Amin zum Rückfluss erhitzt. Die vollständige Umsetzung des Edukts war jeweils innerhalb von drei bis sieben Stunden abgeschlossen.

Bei der Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums von **62d** konnte zunächst eine CH_2 -Gruppe nicht detektiert werden. Das ^{13}C -Spektrum wies alle Signale für primäre, sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffatome in erwarteter Anzahl auf. Die Auswertung eines 2D-NMR-Experiments erbrachte das Ergebnis, dass das gesuchte Signal für eine Methylengruppe mit dem Singulett der Protonen der *tert*-Butylgruppe zusammenfiel (Abbildung 2-3).

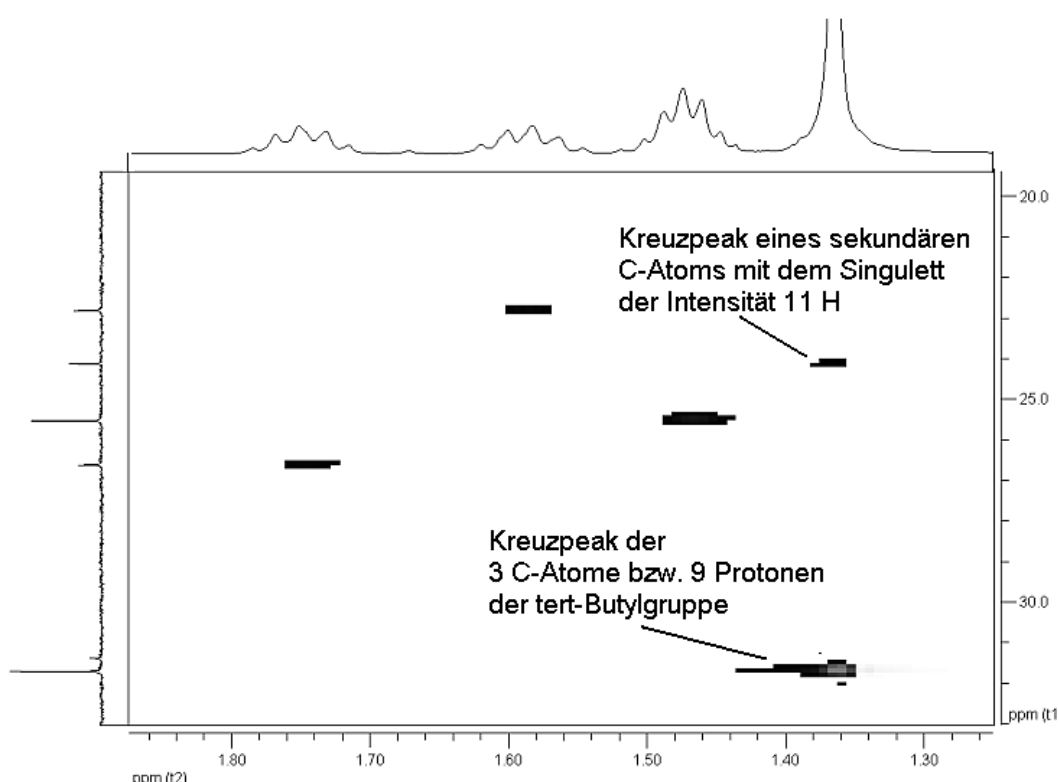
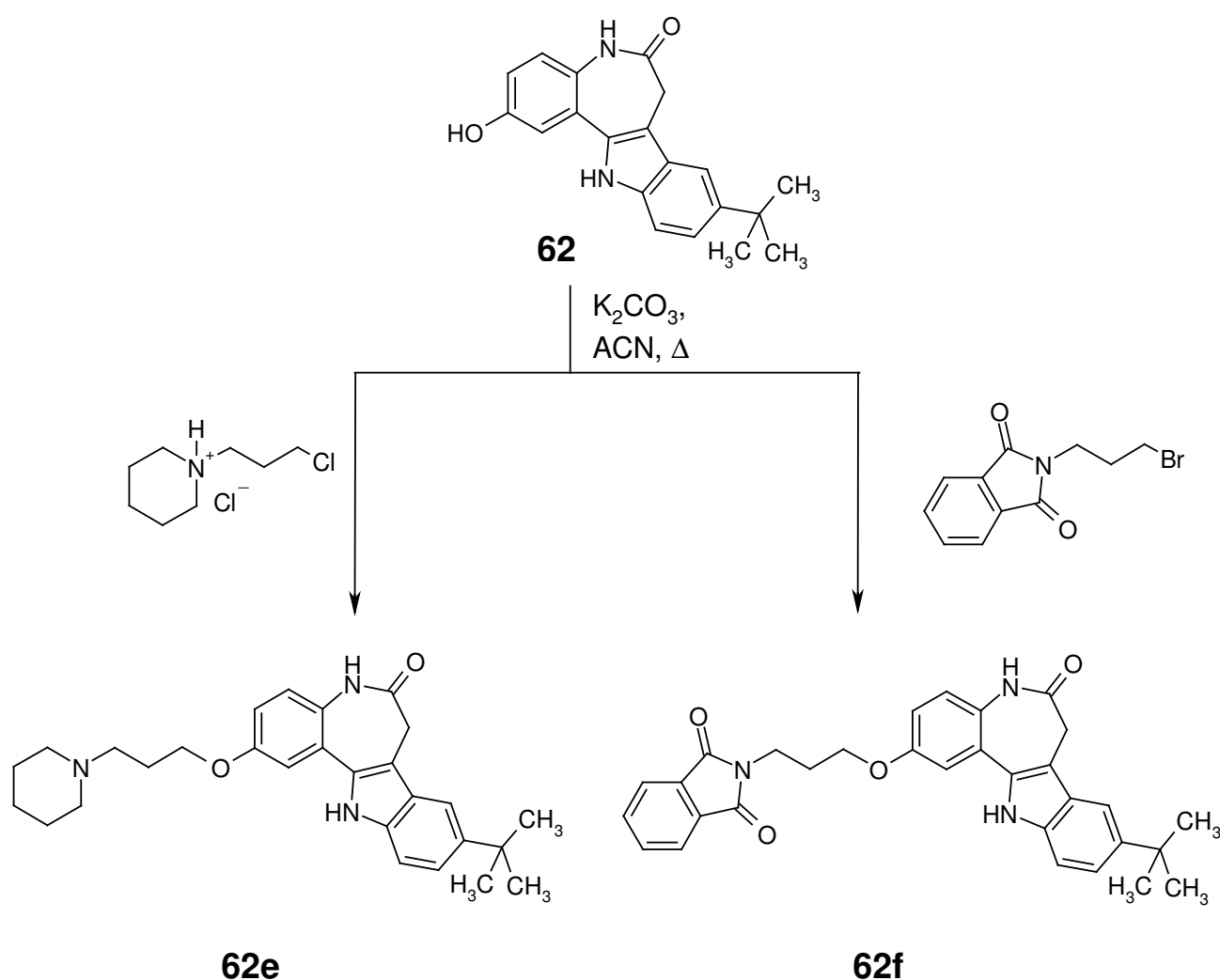


Abbildung 2-3: Ausschnitt aus dem H,C-HSQC -Spektrum für **62d**

Mit 1-(3-Chlorpropyl)piperidiniumchlorid und *N*-(3-Brompropyl)phthalimid waren in zwei Fällen bereits Halogenalkylamin-Verbindungen kommerziell verfügbar, die direkt mit der 2-Hydroxyverbindung **60** zu den Zielverbindungen **62e-f** umgesetzt werden konnten (Schema 2-30).

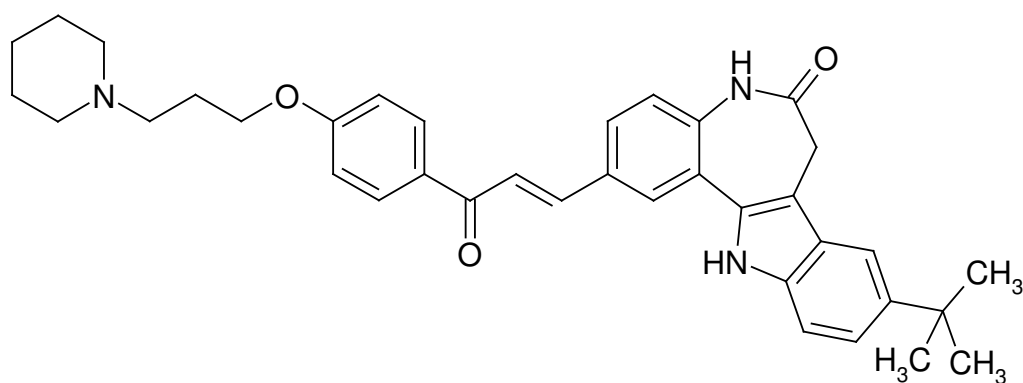


Schema 2-30: Direkte Umsetzung von **60** zu Aminoalkoxy-Verbindungen

Die Synthese folgte einer Arbeitsvorschrift von Plé et al.¹⁸², die die phenolische Komponente in DMF unter Zusatz von Kaliumcarbonat zum Rückfluss erhitzen, wobei sie die Aminopropylhalogen-Verbindung direkt zu Beginn der Reaktion zum Ansatz hinzugaben. Als Abwandlung dazu wurde zur Synthese von **62e** und **62f** Acetonitril als Lösungsmittel benutzt und der Reaktionsansatz zur Deprotonierung des Phenols zu Beginn 30 min zum Rückfluss erhitzt, bevor der zweite Reaktionspartner hinzugefügt wurde.

Von den Produkten **62a-f** konnte nur **62f** durch Umkristallisation erfolgreich gereinigt werden. Bei alle anderen Verbindungen war die Abtrennung von Nebenprodukten durch Säulenchromatographie das Mittel der Wahl, wobei sich eine Fließmittelkombination aus Dichlormethan (85 Teile), Methanol (14 Teile) und Diethylamin (1 Teil) als günstig erwies.

Auf dem gleichen Weg konnte auch die Verbindung **62g** durch Umsetzung des 4'-Hydroxy-2-[(1*E*)-3-aryl-3-oxo-1-propenyl]paullons **59h** mit 1-(3-Chlorpropyl)piperidiniumchlorid gewonnen werden.

**62g**

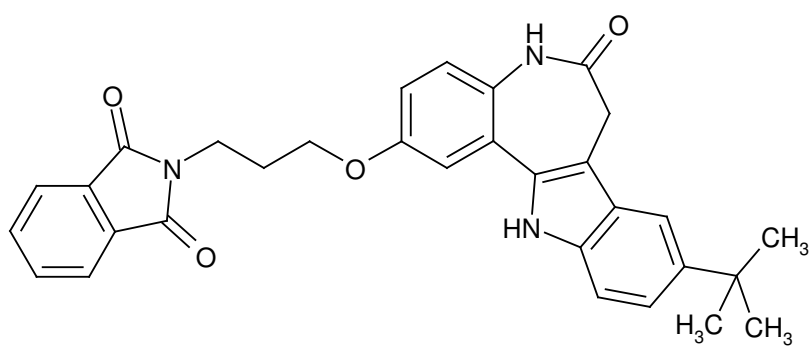
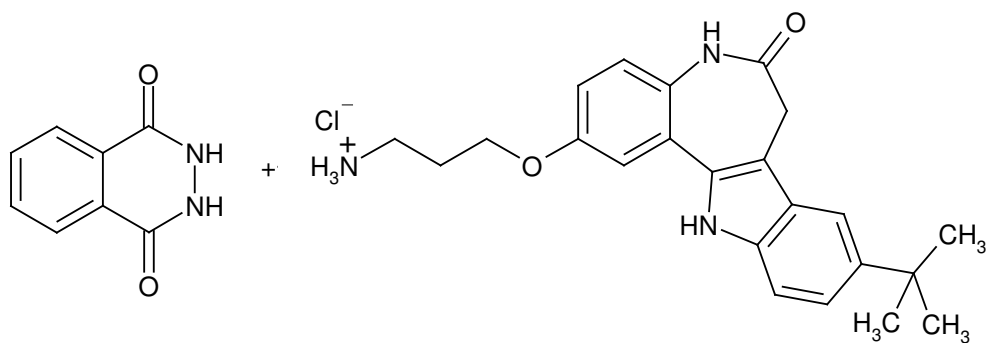
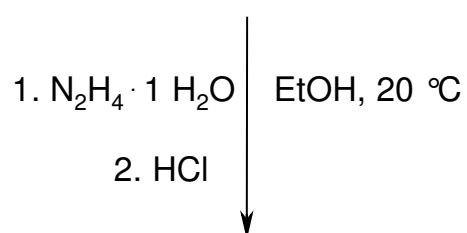
2.6.4 Synthese von 2-(3-Aminopropoxy)-9-*tert*-butylpaullon

Neben der Synthese von aminoalkylgruppenhaltigen Paullonen als potentiell gut wasser- bzw. pufferlöslichen Verbindungen war außerdem die Herstellung von Paullonen mit einer Aminoalkylseitenkette, die ein primäres Amin enthält, von Interesse. Mit einer solchen Struktur könnten über eine Bindung an feste Matrices weiterführende Experimente zur Aufklärung der leishmaniellen Zielproteine der *tert*-Butylpaullone durchgeführt werden.

Um eine primäre Aminogruppe am Ende einer Alkylkette zu erhalten, wurde Verbindung **62f** einer Hydrazinolyse unterzogen.

Schema 2-31 zeigt Reagenzien, Bedingungen und Produkte der Reaktion, die anhand einer von Boden vorgestellten Methode erfolgte.¹⁸³

Das Phthalimid-Derivat **62f** wurde in Ethanol suspendiert, mit Hydrazin-Monohydrat versetzt und bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt. Durch anschließende Einstellung auf pH 1 mit konz. Salzsäure konnte das dabei ausgefällte 2,3-Dihydro-1,4-phthalazindion (**63**) durch Filtration abgetrennt werden. Nach Verdampfung des Lösungsmittel am Rotavapor wurde **64** als beigefarbenes Pulver erhalten, welches durch Säulenchromatographie mit dem Fließmittelgemisch Dichlormethan/Methanol/Diethylamin (85+14+1 Teile) erfolgreich gereinigt wurde.

**62f****63****64**Schema 2-31: Hydrazinolyse des Phthalimidpropoxy-Derivats **62f**

2.7 Synthese von 2-Amino-9-*tert*-butylpaullon und eines acylierten Derivats

Als weitere Strukturmodifizierung der 9-*tert*-Butylpaullone wurde die Einführung einer Aminogruppe in 2-Position untersucht.

Eine Aminogruppe in dieser Position bietet die Möglichkeit der Anknüpfung weiterer Molekülbausteine, z.B. durch Alkylierungs- oder Acylierungsreaktionen. In 2.7.3 wird über Versuche zur Acetylierung von 2-Amino-9-*tert*-butylpaullon berichtet.

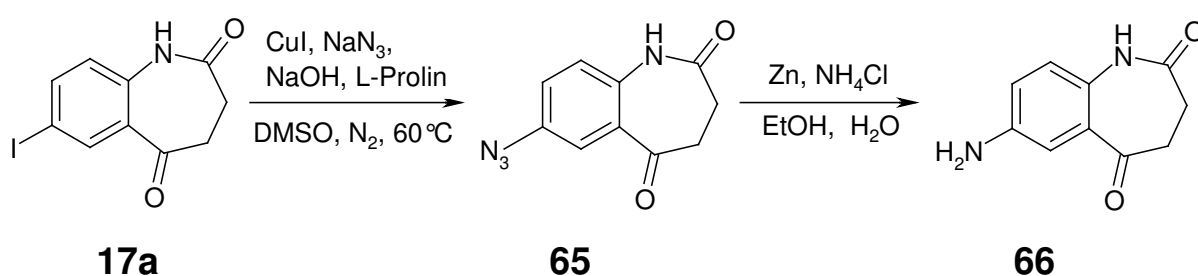
Des Weiteren wäre auch denkbar, feste Matrices für die Durchführung einer Proteinaffinitätschromatographie über einen speziellen Linker mit dieser aromatenständigen Aminogruppe zu verknüpfen, anstatt mit einer kettenständigen Aminogruppe.

2.7.1 Einführung einer Azidfunktion durch Cu-katalysierte Synthese und anschließende Reduktion des Azids zum Amin

Möllenbeck¹⁸⁴ stellte in ihrer Dissertation die Synthese von 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**66**) vor (Schema 2-32).

Die Synthese erfolgte in zwei Stufen. Nach einer bei Zhu et al.¹⁸⁵ vorgestellten Methode wurde zunächst der Iodaromat (**17a**) mittels einer

Kupfer-katalysierten Reaktion mit Natriumazid in das Azid (**65**) überführt. Die Reduktion der Azidofunktion zur Aminofunktion gelang in Anlehnung an eine von Lin et al.¹⁸⁶ erarbeitete Arbeitsvorschrift durch die Einwirkung von Zinkpulver in leicht saurem Medium. Nach erfolgreicher Synthese sollten aus **66** Paullone durch Umsetzung mit Phenylhydrazinen unter sauren Bedingungen hergestellt werden.

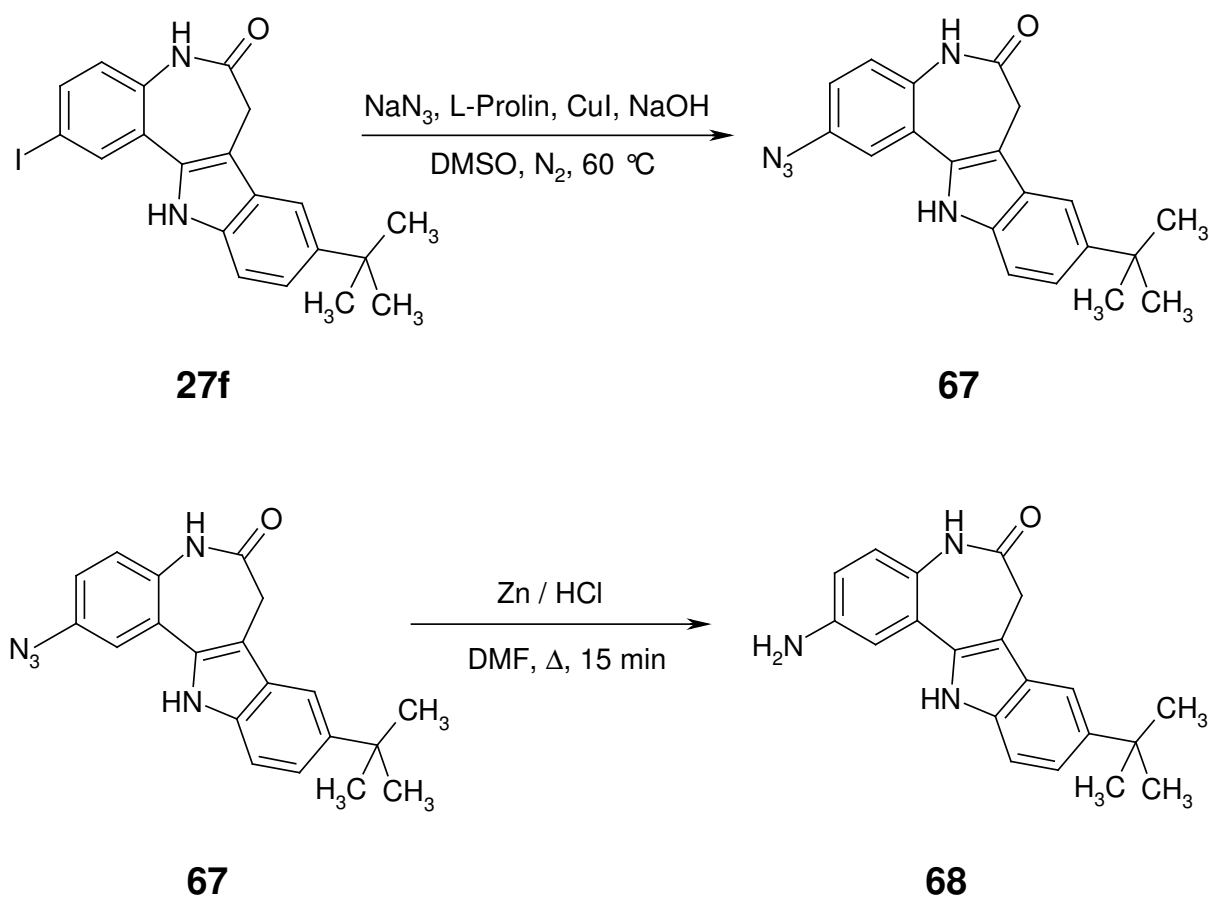


Schema 2-32: Synthese von 7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**66**)

Wie bereits Möllenbeck berichtete, führte die zweistufige Reaktion zu keiner zufriedenstellenden Ausbeute. Die Ausbeute konnte trotz Variationen in der Aufarbeitung, bei der z. B. die Reinigung mittels Umkristallisieren durch eine Säulenchromatographie ersetzt wurde, nicht über 30% gesteigert werden.

Deshalb wurde nach einem Alternativverfahren gesucht. Bei der direkten Kupfer-katalysierten Umsetzung von 9-*tert*-Butyl-2-iodpaullon (**27f**) mit Natriumazid im analogen Verfahren zu Schema 2-32 wurde auf die Isolierung des Azidoderivats **67** verzichtet. Anhand von Anfärbeversuchen mit Ehrlichs Reagenz (*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd in salzsaurer

methanolischer Lösung) konnte bei der Reaktionskontrolle durch DC nachgewiesen werden, dass schon während der Reaktion zu **67** die Zielverbindung **68** entsteht. Dieser Anteil an Zielprodukt würde durch eine Isolierung des Azidopaullons unnötigerweise abgetrennt werden (Schema 2-33).



Schema 2-33

Die Abtrennung der Reagenzien der ersten Stufe wurde dadurch erreicht, dass der Reaktionsansatz auf gesättigte Natriumchloridlösung gegossen

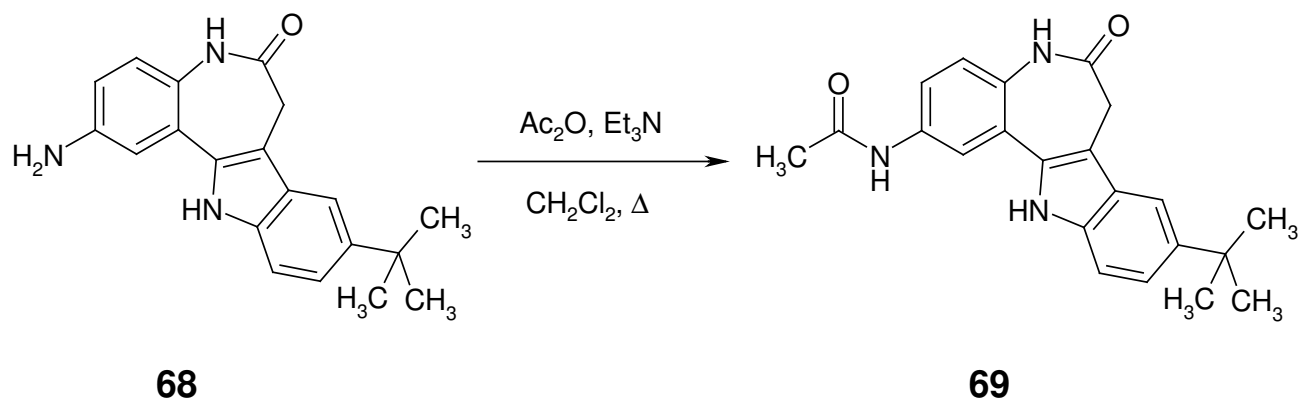
wurde, wobei alle Bestandteile des Gemisches bis auf die Paullonbestandteile in Lösung gingen.

Der Niederschlag wurde anschließend abgesaugt, mit Wasser gründlich gespült und noch im feuchten Zustand in *N,N*-Dimethylformamid suspendiert. Die Vorschrift von Lin et al.¹⁸⁶ zur Reduktion des Azids **67** wurde weiterhin abgewandelt, indem anstatt Ammoniumchlorid wenige Tropfen konz. Salzsäure als Protonenquelle hinzugefügt wurden. Die Reaktionskontrolle durch DC zeigte eine vollständige Umsetzung von **67** zu **68** bereits nach 15 min. Nach Entfernung des Überschuss an elementarem Zink mittels Filtration und anschließender Vakuumverdampfung des Lösungsmittels unter Zusatz von Kieselgel wurde der Rückstand auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und anschließend das gewünschte Produkt mit Ethylacetat eluiert.

2.7.2 Acetylierung von 2-Amino-9-*tert*-butylpaullon

Wie bereits in Abschnitt 2.4.3 anhand der Umsetzung von 4-Halogenanilinen erläutert, können primäre Aminogruppen im Allgemeinen leicht durch Umsetzung mit Carbonsäurechloriden oder –anhydriden derivatisiert werden.

Die an eine Vorschrift von Björnstedt et al.¹⁷⁰ angelehnte Arbeitsvorschrift für die Synthese des 4-Iodacetanilids wurde hier zur Amidierung des 2-Aminopaullons **68** herangezogen (Schema 2-34). Die Umsetzung von **68** mit Essigsäureanhydrid in Dichlormethan unter Zusatz von Triethylamin verlief problemlos ohne die Bildung von Nebenprodukten.



Schema 2-34: Acetylierung von 2-Aminopaullon

3 Antileishmanielle Aktivität

3.1 Assays zur Bestimmung der antileishmaniellen Aktivität: Grundüberlegungen

Alle Untersuchungen zur antileishmaniellen Aktivität der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen bzw. der Paullonderivate, die mit dem Begriff „arbeitskreisinterne Bibliothek“ umschrieben sind, wurden im Arbeitskreis von Prof. Charles L. Jaffe an der Hebrew University of Jerusalem durchgeführt.

Es wurde jeweils die *L. donovani* Zelllinie MHOM/SD/1962/1S-CL2D benutzt. Die Bezeichnung geht auf das internationale Mikroorganismen-Codierungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zurück (Wirt (MHOM: *Homo sapiens*)/Land (SD: Sudan)/Jahr der Isolation/Name der Zelllinie). Diese Zelllinie besteht aus Klonen der *Leishmania*-Parasiten, die im Jahr 1962 bei einem Menschen im Sudan mit viszeraler Leishmaniose isoliert wurden. Viszerale Leishmaniose ist die schwerwiegendste Ausprägung der *Leishmania*-Infektionen, deshalb ist die Entwicklung von neuen Substanzen, die wachstumshemmend auf *L. donovani* wirken, erwünscht.

MHOM/SD/1962/1S-CL2D zählt zu den am besten untersuchten *Leishmania*-Zelllinien.^{187, 188} Es handelt sich dabei um Promastigoten, da diese die extrazellulär überlebensfähige Form des Parasiten darstellen.

Vielfach werden Promastigoten eingesetzt, um neue chemische Strukturen auf ihre antileishmanielle Aktivität zu untersuchen.⁸⁶ Promastigoten stellen die Form des Parasiten dar, die während des Stichs einer infizierten Sandmücke übertragen werden (siehe Abschnitt 1.1.2 Erreger und Lebenszyklus).

Nach der Inkubationszeit, die durch Phagozytose der Promastigoten in Makrophagen und intrazelluläre Umwandlung in Amastigoten gekennzeichnet ist, sind bei Ausbruch der Leishmaniose als Erkrankungskomplex nur noch Amastigoten im Wirtsorganismus vorhanden bzw. sie stellen die Form des Parasiten dar, die therapeutisch bekämpft werden kann.

Promastigoten und Amastigoten unterscheiden sich stark in ihrem Stoffwechsel durch ihre Anpassung an die jeweils unterschiedlichen Umgebungsbedingungen im Insekt und im Wirbeltier. Es ist daher möglich, dass sich die Stärke der Wirksamkeit von Substanzen gegenüber beiden Formen unterscheidet. Dies beobachteten u.a. auch Boeck et al.⁸⁹, als sie verschiedene Chalkonderivate an Promastigoten sowie Amastigoten testeten.

Da eine Hemmwirkung allein auf Promastigoten aus oben dargelegten Überlegungen nachteilig sein könnte, wurden die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Versuche an axenischen Amastigoten durchgeführt. Der Begriff „axenisch“ drückt aus, dass es sich um extrazelluläre Amastigoten handelt, also um eine adaptierte, jedoch naturuntypische Form der Amastigoten.

Für eine möglichst wirklichkeitsnahe Untersuchung eines unter Umständen therapeutisch anwendbaren antileishmaniellen Effekts wurden des

Weiteren Tests an mit Amastigoten infizierten menschlichen THP-1-Makrophagen durchgeführt. THP-1-Makrophagen wurden anschließend auch für die Bestimmung der Toxizität der Verbindungen gegenüber Wirtszellen benutzt.

THP-1-Makrophagen stellen ein relativ neu etabliertes Modell zur Bestimmung der Toxizität gegenüber menschlichen Zellen dar.¹⁸⁹ Es handelt sich dabei um entartete Zellen, die 1980 aus dem Blut eines einjährigen männlichen Patienten entnommen wurden, der an einer akuten monozytischen Leukämie erkrankt war.¹⁹⁰

Der Vorteil dieser Zelllinie besteht darin, dass sie in vitro unter Laborbedingungen u.a. zu Makrophagen differenziert werden kann, mit denen Prozesse wie die Aufnahme und interne Vermehrung von Krankheitserregern wie *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella* und *Leishmania spec.* in hoher Ähnlichkeit zu deren natürlichen Pathogenitätsmechanismen simuliert werden können.¹⁸⁹

3.2 Aufbau der Assays

3.2.1 AlamarBlue®-Assay zur Bestimmung der leishmaniziden Aktivität

Grundlage des Zytotoxizitäts-Tests mit AlamarBlue® ist die Eigenschaft des farblosen Moleküls Resazurin (AlamarBlue®), in Gegenwart des Zellenzym Diaphorase und NADH oder NADPH durch Reduktion in den blau fluoreszierenden Farbstoff Resorufin umgewandelt zu werden (Abbildung 3-1).¹⁹¹

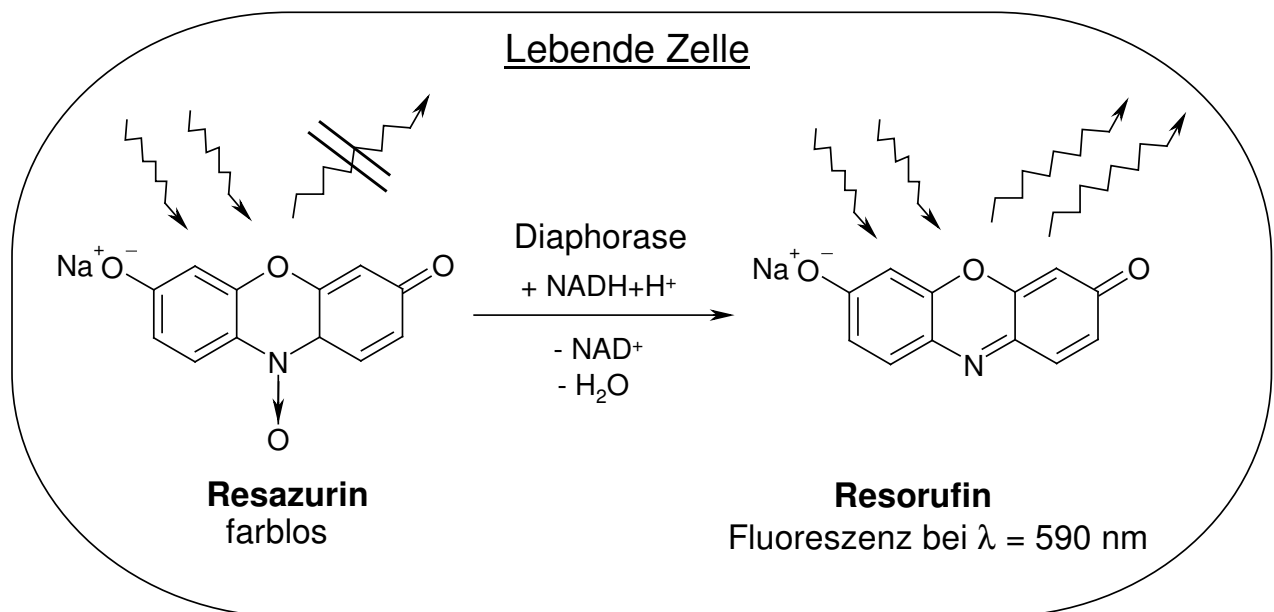


Abbildung 3-1: Umwandlung von Resazurin in Resorufin in lebenden Zellen

Diese Reaktion läuft nur in lebenden Zellen ab. Die Stärke der zellschädigenden Wirkung einer unbekannten Probe kann abgeschätzt werden, wenn man die erhaltenen Werte für die Fluoreszenzintensität mit denen einer untoxischen Blindprobe einerseits und einer als stark zytotoxisch bekannten Substanz andererseits vergleicht.

Mikus et al.¹⁹¹ konnten zeigen, dass diese vormals vor allem bei Wirbeltierzellen angewandte Methode auch bei *Leishmania*-Promastigoten angewendet werden kann. Jaffe und Mitarbeiter¹⁹² entwickelten auf der Grundlage dieses Verfahrens ein Durchführungsprotokoll für den Test an axenischen Amastigoten, welches für die hier beschriebenen Untersuchungen benutzt wurde.

3.2.2 Untersuchungen zur Wachstumshemmung von Amastigoten in infizierten Makrophagen

Bei diesem Assay wurde nach dreitägiger Inkubation der undifferenzierten monozytischen Zelllinie THP-1 in einem Medium, dem Retinolsäure hinzugesetzt war, zunächst die Differenzierung der THP-1-Makrophagen erreicht. Die Differenzierung ist wichtig, da dadurch die Teilungsrate der Leukämie-Zelllinie herabgesetzt wird. Des Weiteren wurde über eine Steigerung der Phagozytoseaktivität von THP-1-Makrophagen unter Retinolsäure-Einfluss berichtet.¹⁹³ Dies ist ein nicht zu vernachlässigender wichtiger Faktor für den Erfolg der anschließenden in vitro-Infektion der Makrophagen mit *L. donovani* Promastigoten. Die Infektion wurde durch

Einsatz eines dreifachen Überschusses an Promastigoten gegenüber Makrophagen erreicht. 16-stündige Inkubation im Brutschrank sollte außerdem die Umwandlung der phagozytierten Promastigoten in Amastigoten gewährleisten.

Für die Analyse der Wachstumshemmung der Amastigoten nach Inkubation der infizierten Makrophagen mit der jeweiligen Testsubstanz wurde von Jaffe und Mitarbeitern¹⁹² ein neues Verfahren entwickelt.

Hierbei werden die *L. donovani* Promastigoten zunächst mit dem Luziferase-Gen des Leuchtkäfers *Photinus pyralis* transfiziert. Die Lyse der Zellen nach der Inkubation mit der antileishmaniellen Testsubstanz wird durch Zugabe eines kommerziell erhältlichen Reagenzes erreicht, welches gleichzeitig das Substrat Käfer-Luziferin und die Cosubstrate ATP und Magnesium-Kationen enthält.

Das von den transfizierten Zellen produzierte Enzym Luziferase wird durch die Zelllyse freigesetzt und katalysiert die Umwandlung des Käfer-Luziferins zu Oxyluziferin nach Schema 3-2.¹⁹⁴ Die dabei freiwerdende Energie wird in Form von Photonen abgegeben und kann mit Hilfe eines Luminometers gemessen werden. Je weniger das Amastigotenwachstum durch die Testsubstanz gehemmt wird, umso mehr wird die Luziferase exprimiert und umso größer ist somit die messbare Lumineszenz.

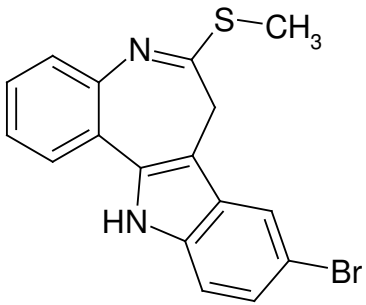
3.3 Antileishmanielle Wirkung von Paullonen

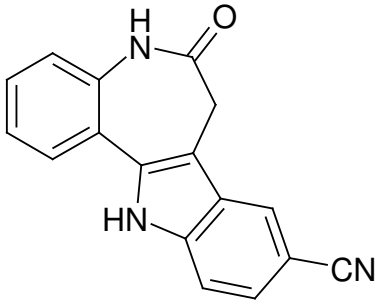
Eine Darlegung der Überlegungen, die dazu geführt haben, Paullone an Leishmanien zu testen, befindet sich im Abschnitt 1.1.4.8.

Im Folgenden sollen zunächst die bereits vor Beginn dieser Arbeit bekannten Ergebnisse der Testung von Paullonderivaten an Leishmanien sowie bisher unveröffentlichte Daten einiger ausgewählter Paullonderivate der Arbeitskreis-internen Bibliothek dargestellt werden. Dadurch soll der Vergleich mit den Testergebnissen der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen ermöglicht werden.

Unter den besten 16 der 694 von Karin Grant et al.¹²⁴ an *L. donovani* in infizierten peritonealen Maus-Makrophagen getesteten Verbindungen befanden sich die in Tabelle 3-1 abgebildeten zwei Paullone **12** und **13**.

Tabelle 3-1: Antileishmanielle Aktivität der Paullone **12** und **13**¹²⁴

	ED ₅₀ ^a	Toxizität ^b
12 	> 3 µM	toxisch bei 10 µM

	ED ₅₀ ^a	Toxizität ^b
13 	19.6 µM	toxisch bei 10 µM

Erläuterungen:

^a ED₅₀ Wert gegen Amastigoten in *L. donovani*-infizierten peritonealen Mausemakrophagen, ^b Toxizität gegen peritoneale Mausemakrophagen

Die beiden Verbindungen zeigten einen ED₅₀-Wert gegenüber *L. donovani* in infizierten Makrophagen im mikromolaren Bereich. Bei einer Konzentration von mehr als 10 µM wurden toxische Effekte an Makrophagen beobachtet.

3.3.1 Ergebnisse ausgewählter Verbindungen der Arbeitskreis-internen-Substanzbibliothek

Im Rahmen einer durch das EU-geförderte Projekt Protein Kinase Research entstandenen Kooperation wurden 41 Verbindungen aus der Arbeitskreis-internen Sammlung von Paullonen im Arbeitskreis von Prof. Charles L. Jaffe an der Hebrew University of Jerusalem an *L. donovani* getestet.

Tabelle 3-2 zeigt ausgewählte Ergebnisse, die bei den Testungen erzielt wurden.

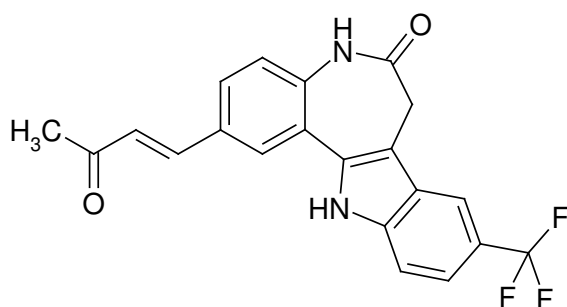
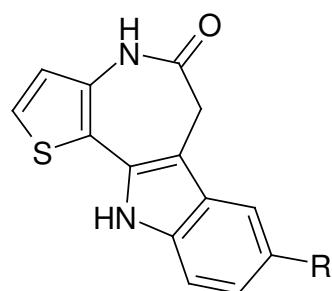
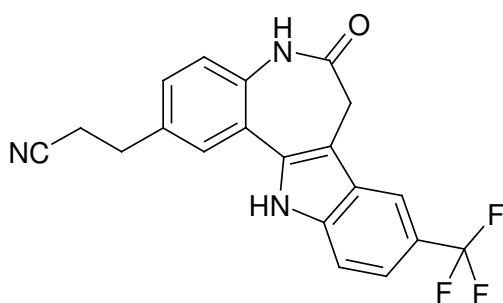
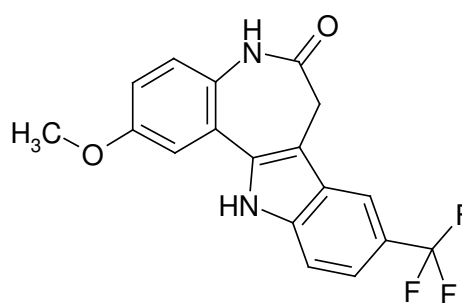
**15****16a:** R¹=H**16b:** R¹=OCH₃**16c:** R¹=CH₃**70****71**

Tabelle 3-2: Ergebnisse der biologischen Testung ausgewählter Derivate

	GI ₅₀ AxA [µM]	Wachstumshemmung von A in infiz. Makroph. bei 5 µM [%]	Letalität für Makrophagen bei	
			1 µM [%]	5 µM [%]
15	3.1 ± 0.1	0	0	57.5 ± 2.5
16a	3.9	0	12	34
16b	2.5	0	18	35
16c	2.5	0	0	0
70	9.3	0	2	97
71	30	NT	NT	NT

Erläuterung:

AxA= axenische Amastigoten; A= intrazelluläre Amastigoten; NT= nicht getestet

Alle Angaben, die das Zeichen „±“ enthalten, entstammen einer Doppelbestimmung

Die Substanzen **15** und **16a-c** zeigten die besten Testergebnissen aller 41 Verbindungen.

Sowohl das 2-(3-Oxo-butenyl)-9-trifluormethylpaullon **15** als auch die Thiophen-anellierten Paullonanaloga **16a-c** zeigten eine 50%ige Inhibition des Amastigoten-Wachstums bei einer Konzentration von weniger als 4 µM.

Für die anderen zwei hier gezeigten 9-Trifluormethylpaullone **70** und **71** wurde ein höherer GI_{50} -Wert bestimmt.

Gegenüber intrazellulären Amastigoten in infizierten Makrophagen konnte bei keiner der getesteten Verbindungen ein inhibitorischer Effekt gefunden werden. Außerdem verhielten sich die Substanzen bis auf das Derivat **16c** toxisch gegenüber Wirtszellen bei einer Konzentration von 1 μ M bzw. 5 μ M.

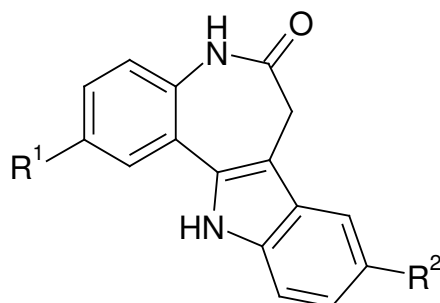
Wie im Abschnitt 1.2 beschrieben, wurde **15** als Ausgangspunkt für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Modifizierungen ausgewählt. Aus der Reihe der Thienopaullon-Derivate **16** wurde mit dem 8-*tert*-butyl-substituierten Derivat **28** ein weiterer Vertreter hergestellt.

3.3.2 Antileishmanielle Aktivität der 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one **27**, des Thieno-Analogons **28** und der 2-Vinylpaullone **30** und **31a**

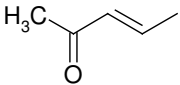
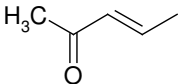
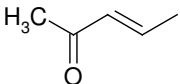
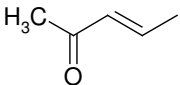
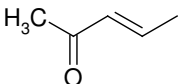
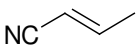
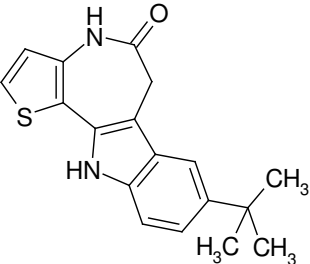
Die Ergebnisse der biologischen Testung der von Struktur **15** abgeleiteten 2-vinylsubstituierten Paullonderivate **30a-g** und **31a** zeigt Tabelle 3-3.

Des Weiteren wurden einige der für die Synthese von **30a-g** benötigten Vorstufen, nämlich die 2-Iod-substituierten Verbindungen **27b**, **d-f** sowie das 9-Iod-substituierte Derivat **27j**, die Vorstufe für die Anbringung der basischen Seitenketten **27i** und das Thienopaullon-Analogon **28** an *L. donovani* getestet.

Zunächst wurde die Hemmwirkung aller Verbindungen auf das Wachstum von axenischen Amastigoten bei einer Konzentration von 15 µM untersucht. Als interessant wurden Verbindungen eingestuft, deren Hemmwirkung bei 15 µM größer war als 80%. Von diesen Derivaten wurde anschließend auch eine GI₅₀-Wert-Bestimmung durchgeführt. In Tabelle 3-3 ist in der entsprechenden Spalte bei einigen Derivaten die prozentuale Hemmung von axenischen Amastigoten angegeben (kursiv gedruckt). Für die interessanten Verbindungen wurde auf die Angabe der prozentualen Wachstumshemmung bei 15 µM verzichtet; stattdessen wird nur der GI₅₀-Wert in µM aufgeführt. Im Anschluss an die Tests an axenischen Amastigoten erfolgte die Untersuchung der Substanzwirkung auf das Wachstum von Amastigoten in infizierten Makrophagen und die Überprüfung der Toxizität gegenüber Wirtszellen.

Tabelle 3-3: Antileishmanielle Aktivität der 7,12-Dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-one und der 2-Vinylpaullone

	R ¹	R ²	GI ₅₀ AxA [μM] ^a oder <i>Inhibit.</i> [%] <i>AxA bei 15 μM</i>	Inhibition von A in infiz. Makroph. bei 5 μM [%]	Letalität [%] für Makroph. bei	
					1 μM	5 μM
27a	I	CH ₃	15.8 %	0	NT	0
27b	I	Cl	10.8 ± 20.8%	NT	NT	NT
27d	I	F	57.5 ± 7.4%	0	0	0
27e	I	CN	-23.5 ± 17.5 %	NT	NT	NT
27f	I	C(CH ₃) ₃	35.3 ± 11.2%	NT	NT	NT
27i	OCH ₃	C(CH ₃) ₃	48 ± 15.9%	NT	NT	NT
27j	H	I	34.2 ± 0.4%	0	0	48
30a		CH ₃	12.1 ± 6.8 μM	0	0	0
30b		Cl	64.9 ± 36.2 μM	0	5	4

	R ¹	R ²	GI ₅₀ AxA [μ M] ^a oder <i>Inhibit.</i> [%] AxA bei 15 μ M	Inhibition von A in infiz. Makroph. bei 5 μ M [%]	Letalität [%] für Makroph. bei	
					1 μ M	5 μ M
30c		OCH ₃	1.8 \pm 0.1 μM	NT	0	0
30d		F	<i>45.4 \pm 5.2%</i>	0	0	0
30e		CN	<i>9.8 \pm 2.4%</i>	0	14	51
30f		C(CH ₃) ₃	2.8 \pm 0.2 μM	56.2 \pm 22.4	11	59
30g		H	3.4 \pm 0.2 μM	22.9	0	0
31a		C(CH ₃) ₃	3.6 \pm 0.2 μM	47.3 \pm 7.9	0	0
28			< 5μM	0	0	0

Anmerkungen:

^a Alle GI₅₀-Werte sind zur besseren Übersichtlichkeit fett gedruckt, Ergebnisse für die prozentuale Inhibition sind in kursiver Schreibweise dargestellt.

AxA= axenische Amastigoten; A= intrazelluläre Amastigoten, NT= Nicht getestet

Alle Angaben, die das Zeichen „ \pm “ enthalten, entstammen einer Doppelbestimmung

Von den Iod-substituierten Paullonen **27** zeigte keine Verbindung eine interessante Hemmaktivität bei 15 μM . Deshalb wurden nur mit drei Substanzen, **27a**, **27d** und **27j**, Untersuchungen an infizierten Makrophagen und der Toxizitätsassay durchgeführt. Keine dieser Substanzen wies eine Hemmwirkung auf intrazelluläre Amastigoten auf. Die 9-Iod-substituierte Verbindung **27j** zeigte eine starke Toxizität gegenüber Wirtszellen.

Im Vergleich dazu besaßen einige der 2-(3-oxo-1-butenyl)-substituierten Paullone **30** eine stärkere antileishmanielle Aktivität.

Wie an den Ergebnissen ersichtlich ist, scheint die Art des Substituenten in 9-Position des Paullon-Grundgerüsts für die antileishmanielle Wirkung wichtig zu sein. Dabei erwies sich die Substitution mit elektronenschiebenden funktionellen Gruppen wie z.B. einer Methyl- (**30a**), Methoxy- (**30c**) oder *tert*-Butylgruppe (**30f**) überlegen gegenüber Verbindungen mit elektronenziehenden Resten an dieser Position, wie z.B. **30b**, **30d** und **30e**. Die besten Verbindungen **30a**, **30c** und **30f** besaßen einen GI_{50} -Wert von $< 5 \mu\text{M}$.

Interessanterweise konnte nur bei dem *tert*-Butyl-substituierten Derivat **30f** und dem davon abgeleiteten 2-(2-Cyanoethenyl)paullon **31a** eine Hemmwirkung auf intrazelluläre Amastigoten gefunden werden.

3.3.3 Antileishmanielle Aktivität der 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]-paullone **59**

Tabelle 3-4 zeigt die Ergebnisse der Testungen der 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullone **59**.

Die unter 3.3.1 beschriebenen Resultate lassen auf einen positiven Einfluss einer Substitution mit einer *tert*-Butylgruppe an Position 9 des Paullon-Grundgerüsts auf die Wirkung gegenüber intrazellulären Parasiten schließen. Daher trägt auch ein Großteil der Derivate **59** diesen Substituenten.

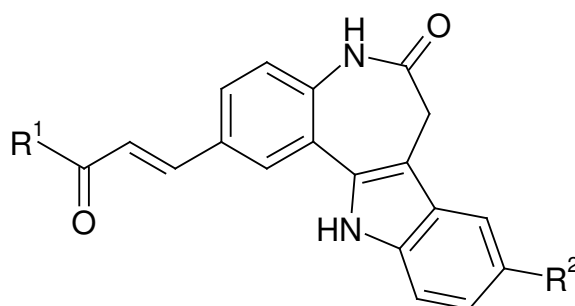
Um die Vermutung des positiven Einflusses zu verifizieren, wurden außerdem noch Verbindungen mit anderen Substituenten an 9-Position hergestellt und getestet, wie z.B. mit einer Methylgruppe (**59a-c**) oder unsubstituiert (**59d**).

Die Verbindungen **59** unterscheiden sich formal von den 2-(3-Oxo-butenyl)paullonen nur durch den Austausch der endständigen Methylgruppe der Seitenkette gegen einen Arylring. Daher wurde mit **59e** auch ein Derivat synthetisiert und mittels der biologischen Assays analysiert, das mit der ursprünglichen Ausgangsverbindung **15** eng verwandt ist und wie diese in Position 9 eine Trifluormethyl-Gruppe aufweist.

Anhand ihrer Ergebnisse mit diversen Chalkonen postulierten verschiedene Arbeitsgruppen, dass die Substitution der Propenon-Kette an der der Oxo-Funktion zugewandeten Seite mit einem para- oder poly-

methoxy-substituierten Aromaten von Vorteil für eine antileishmanielle Wirkung ist. Außerdem wirkten sich heteroaromatische Reste, die von den zitierten Autoren im Gegensatz zu den hier vorgestellten Verbindungen fast ausschließlich am Alken-Ende der Seitenkette implementiert wurden, positiv auf die antiparasitären Eigenschaften aus.^{87-89, 95} Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wurden die Substitutionsmuster der Seitenkette der in Tabelle 3-4 präsentierten Verbindungen ausgewählt.

Tabelle 3-4: Antileishmanielle Aktivität der 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullone



	R ¹	R ²	GI ₅₀ AxA [μM] ^a oder <i>Inhib.</i> [%] <i>AxA bei 15 μM</i>	Inhibition von A in infiz. Makroph. bei 5 μM [%]	Letalität [%] für Makroph. bei	
					1 μM	5 μM
59a	Ph	CH ₃	18.6 ± 2.9%	0	NT	NT
59b	4-CH ₃ O-Ph	CH ₃	-5.4 ± 19.5%	NT	NT	NT
59c	4-Cl-Ph	CH ₃	17.4 ± 10.3%	0	0	0
59d	Ph	H	5.0 ± 0.0 μM	0	0	0
59e	Ph	CF ₃	38.5 ± 4.9%	NT	NT	NT

	R ¹	R ²	GI ₅₀ AxA [μ M] ^a oder <i>Inhib. [%]</i> <i>AxA bei 15 μM</i>	Inhibition von A in infiz. Makroph. bei 5 μ M [%]	Letalität [%] für Makroph. bei	
					1 μ M	5 μ M
59f	Ph	C(CH ₃) ₃	1.1 \pm 0.1 μM	61.8 \pm 25.7	0	0
59g	4-Cl-Ph	C(CH ₃) ₃	1.2 \pm 0.3 μM	76.8 \pm 13.5	0	0
59h	4-OH-Ph	C(CH ₃) ₃	3.0 μM	54.8 \pm 20.7	0 \pm 0.0	80.3 \pm 16.7
59i	4-CH ₃ O-Ph	C(CH ₃) ₃	1.2 \pm 0.0 μM	71.7 \pm 19.7	0	0
59j	2,4-di-CH ₃ O-Ph	C(CH ₃) ₃	0.84 \pm 0.16 μM	85.6 \pm 8.1	0	0, 0
59k	2,5-di-CH ₃ O-Ph	C(CH ₃) ₃	1.1 μM	93.8 \pm 5.4	37.7 \pm 7.2	95.7 \pm 1.3
59l	3,4-di-CH ₃ O-Ph	C(CH ₃) ₃	1.0 \pm 0.2 μM	86.0 \pm 2.8	66.7 \pm 5.7	49.7 \pm 6.3
59m	3,4,5-tri- CH ₃ O-Ph	C(CH ₃) ₃	1.1 μM	99.2 \pm 0.2	5.5 \pm 5.5	92.7 \pm 3.8
59n	2-Furyl	C(CH ₃) ₃	0.76 \pm 0.1 μM	76.2 \pm 5.0	NT	3.3 \pm 3.3
59o	2-Thienyl	C(CH ₃) ₃	1.0 \pm 0.0 μM	79.3 \pm 18.2	0	60.5 \pm 6.5
59p	3-Pyridinyl	C(CH ₃) ₃	0.78 \pm 0.07 μM	76.2 \pm 21.0	NT	0.0 \pm 0.0

Erläuterungen:

^a Alle GI₅₀-Werte sind zur besseren Übersichtlichkeit fett gedruckt, Ergebnisse für die prozentuale Inhibition sind in kursiver Schreibweise dargestellt.

AxA= axenische Amastigoten; A= intrazelluläre Amastigoten; Makroph.= Makrophagen;

NT= Nicht getestet

Alle Angaben, die das Zeichen „ \pm “ enthalten, entstammen einer Doppelbestimmung.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass eine Substitution mit einer *tert*-Butylgruppe an Position 9 wichtig für eine Wirkung gegen Amastigoten in infizierten Makrophagen ist.

Alle auf diese Weise substituierten Verbindungen **59f-p** zeigten im Test bei einer Konzentration von 5 μM eine durchschnittliche Hemmwirkung auf die intrazellulären Amastigoten von mehr als 50%, wohingegen die an 9-Position anderweitig ausgestatteten Derivate **50a-e** unwirksam gegenüber intrazellulären Parasiten waren.

Auch im Test an axenischen Amastigoten schnitten die Derivate **59f-p** deutlich besser ab als die Substanzen **50a-e**.

Im Vergleich untereinander verhalten sich die Verbindungen **59f-p** gegenüber axenischen Amastigoten und intrazellulären Amastigoten ähnlich potent. Die GI_{50} -Werte aller Substanzen liegen im niedrig-mikromolekularen Bereich bzw. zum Teil knapp unter 1 μM . Aufgrund der vorhandenen Schwankungen der Ergebnisse ist es schwierig, eine einzelne Substanz der Reihe zu benennen, die das beste Ergebnis liefert.

Ein weiteres Entscheidungskriterium stellt die Toxizität gegenüber menschlichen THP-1-Makrophagen dar. Im entsprechenden Assay zeigten die Verbindungen **59f-p** zum Teil deutlich unterschiedliche Resultate.

Während einige Verbindungen (**59f, g, i, j, n, p**) nicht oder nur gering toxisch bei 5 μM sind, schädigen andere (**59 h, k-m, o**) die Testzellen bei dieser Konzentration in sehr hohem Maße.

Unter den toxischen Verbindungen befinden sich mit **59k-m** zwei Dimethoxy- und ein Trimethoxy-substituiertes Derivat. Besonders interessant ist dabei, dass das Substitutionsmuster der Methoxygruppen am Aromaten einen entscheidenden Einfluss auf die Toxizität zu haben scheint, da das Stellungsisomer **59j** bei 5 μM nicht toxisch wirkt.

In Anbetracht der allgemeinen Eigenschaften von Chalkonen ist es des Weiteren interessant, dass einige Verbindungen eine sehr geringe Toxizität aufweisen, obwohl die enthaltene α,β -ungesättigte Carbonylfunktion in der Seitenkette ein reaktives Michael-Akzeptor-System darstellt. Solche Systeme werden im Allgemeinen von der medizinisch-chemischen Fachliteratur als ungünstige Strukturelemente für potentielle Arzneistoffe bewertet.^{195, 196} Insbesondere das zur Carbonylfunktion β -ständige Kohlenstoffatom stellt als Akzeptorposition für Nukleophile, wie sie in Proteinen in Form von freien SH-, OH- oder NH₂-Gruppen zu finden sind, eine reaktive Molekülposition dar. Eine unselektive, unter Umständen irreversible Hemmung von Enzymen kann die unerwünschte Folge sein.¹⁹⁶

Angemerkt sei jedoch, dass es auch Fälle gibt, in denen diese Eigenschaft therapeutisch ausgenutzt wird, wie bei dem Schleifendiuretikum Etacrynsäure. Hier ist das durch Michael-Addition gebildete Cystein-Konjugat für die diuretische Wirkung verantwortlich.¹⁹⁷

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass es schwierig ist, eindeutige Struktur-Wirkungsbeziehungen für die Reihe **59f-p** aus den erhaltenen Resultaten abzuleiten.

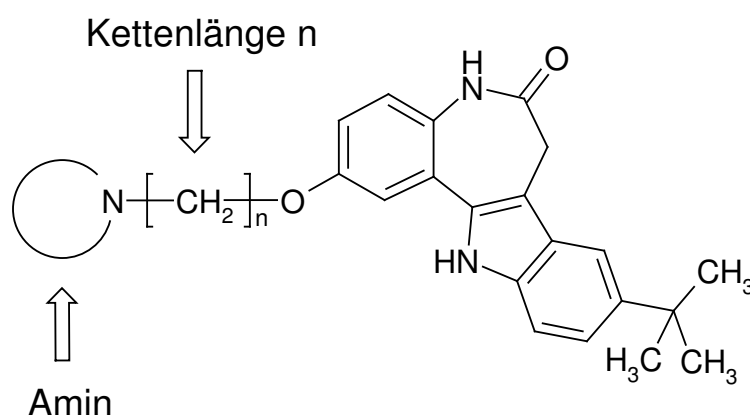
Die 2-Furyl-substituierte Verbindung **59n** wurde für weitergehende Studien an infizierten Nagetieren ausgewählt. Dieses Derivat vereinigt alle positiven Eigenschaften in sich, indem es neben einem GI₅₀-Wert gegen axenischen Amastigoten von knapp unter 1 μ M und einer durchschnittlichen Hemmung der intrazellulären Amastigoten von 76% bei 5 μ M eine sehr geringe Toxizität gegenüber THP-1-Makrophagen aufweist.

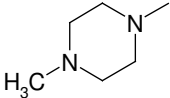
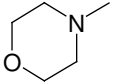
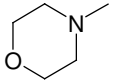
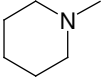
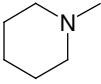
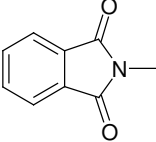
3.3.4 Antileishmanielle Aktivität der Paullone mit Aminogruppenhaltigen Seitenketten

In der Absicht, im Hinblick auf die Durchführung von in vivo Tests eine Verbesserung der Wasserlöslichkeit der Paullonderivate zu erzielen, wurden die Verbindungen **62a-g** und **64**, die Aminogruppen-haltige Seitenketten enthalten, hergestellt und ihre biologische Aktivität getestet (Tabelle 3-5).

Da die Struktur **62g** sich von den anderen Verbindungen durch die enthaltene Aryloxopropenon-Struktur so stark unterscheidet, dass sie sich nicht im Grundschemata von Tabelle 3-5 einordnen lässt, sind die für dieses Derivat erhaltenen Ergebnisse in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-5: Antileishmanielle Aktivität der Paullone mit Aminogruppenhaltigen Seitenketten

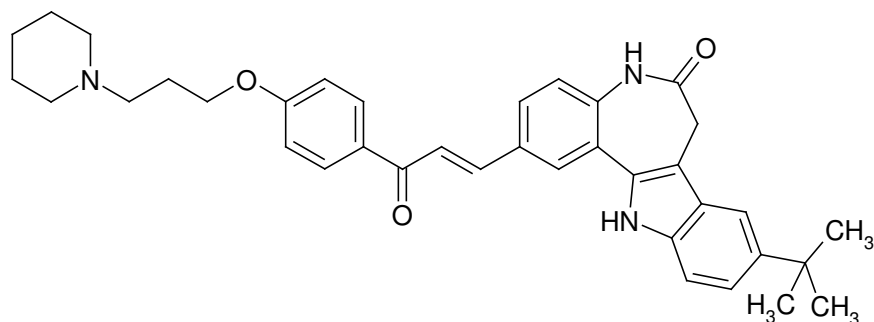


	Amin	n	Inhibition [%] AxA bei 15 μ M
62a		3	-14.2 \pm 8.0
62b		3	8.4 \pm 7.4
62c		4	11.9 \pm 8.3
62d		4	7.6 \pm 0.1
62e		3	-7.6 \pm 3.4
62f		3	85.5 \pm 2.1
64	H ₂ N-	3	18.1 \pm 5.4

Erläuterung: AxA= axenische Amastigoten

Alle Angaben, die das Zeichen „ \pm “ enthalten, entstammen einer Doppelbestimmung.

Keine der Verbindungen **62a-f** mit einer Aminoalkoxy-Seitenkette zeigte bei einer Konzentration von 15 μ M eine ausgeprägte Hemmung des Wachstums von axenischen Amastigoten. In dieser Reihe kann nur **62f**, welches eine Phthalimidpropoxy-Seitenkette enthält, eine gute Aktivität vorweisen.

Tabelle 3-6: Antileishmanielle Aktivität von **62g****62g**

	Inhibition [%] AxA			Letalität [%] für Makrophagen bei 5 μ M
	bei 15 μ M	bei 5 μ M	bei 1 μ M	
62g	79.3 \pm 0.2	53.4	0.0	98.8

Erläuterung: AxA= axenische Amastigoten

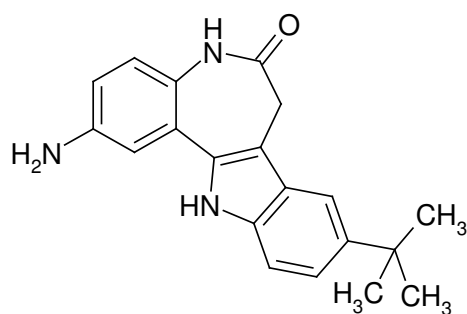
Alle Angaben, die das Zeichen „ \pm “ enthalten, entstammen einer Doppelbestimmung.

Die O-Aminoalkylierung des 2-[(4-Hydroxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-9-tert-butylpaullons **59f**, welches einen GI_{50} -Wert von 3.0 μ M besitzt, erbrachte mit **62g** ein Derivat, welches axenische Amastigoten bei 5 μ M zu etwas mehr als 50% hemmt. Die antileishmanielle Aktivität ist also sehr ähnlich.

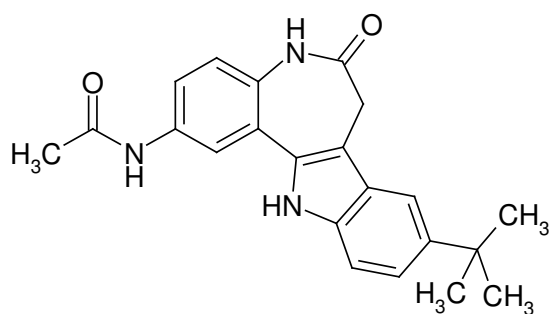
Da sich die Verbindung **62g** im Toxizitätsassay als sehr makrophagen-schädigend herausstellte, wurde auf die Bestimmung der Aktivität gegenüber intrazellulären Parasiten verzichtet.

Die Ergebnisse der biologischen Testung zweier weiterer Derivate zeigt Tabelle 3-7. Es handelt sich dabei um das 2-Aminopauillon **68** und sein Acetylierungsprodukt **69**. Beide Verbindungen zeigten nur eine sehr schwache antileishmanielle Aktivität.

Tabelle 3-7: Biologische Aktivität des 2-Aminopauillons **68** und des Acetylierungsprodukts **69**



68



69

Inhibition [%] AxA bei 15 μ M	
68	14.5 \pm 1.4
69	24.5 \pm 3.2

Erläuterung: AxA= axenische Amastigoten

Alle Angaben, die das Zeichen „ \pm “ enthalten, entstammen einer Doppelbestimmung.

3.3.5 Antileishmanielle Aktivität von auf dem Markt bzw. in klinischen Prüfungen befindlichen Arzneistoffen

Um die in den vorherigen Abschnitten vorgestellten Ergebnisse der neuen Paullonderivate mit am Markt bzw. in klinischen Phasen befindlichen Arzneistoffen zu vergleichen, wurden in Tabelle 3-8 Informationen aus verschiedenen Literaturquellen zusammengetragen.

Tabelle 3-8: Antileishmanielle Aktivität von auf dem Markt bzw. in klinischen Prüfungen befindlichen Therapeutika

Arzneistoff	Promastigoten IC ₅₀ [μM]	Amastigoten IC ₅₀ [μM]	Infizierte Makrophagen IC ₅₀ [μM]	Testorganismus und -system
Natriumstibogluconat	82000 ¹⁹⁸	394 ¹⁹⁸	246 ¹⁹⁸	P1, A1, M1
Megluminantimonat	90000 ¹⁹⁸	246 ¹⁹⁸	238 ¹⁹⁸	P1, A1, M1
Amphotericin B	0.14 ¹⁹⁹	0.21 ¹⁹⁹	0.27 ¹⁹⁸	P1, A1, M1
Pentamidin	1.03 ¹⁹⁹	7.95 ¹⁹⁹	10.0 ¹⁹⁸	P1, A1, M1
Miltefosin	26.7 ²⁰⁰	7.1 ²⁰¹	0.2 ²⁰²	P2, A1, M2
Paramomycin	88 ¹⁹⁸	67 ¹⁹⁸	28 ¹⁹⁸	P1, A1, M1
Sitamaquin	28 ¹⁹⁸	35 ¹⁹⁸	21 ¹⁹⁸	P1, A1, M1

Erläuterungen:

k. A.= keine Angabe verfügbar; P= Promastigoten; A= Amastigoten; M= Infizierte Makrophagen; P1: *L. mexicana*, P2: *L. donovani*; A1: *L. mexicana*, M1: *L. mexicana* in J774A.1-Maus-Makrophagen, M2: *L. donovani* in peritonealen Maus-Makrophagen. Es wurde jeweils nur ein Wert angeführt, um die Tabelle übersichtlich zu halten. Weitere gefundene Daten befinden sich in Abschnitt 5.4, am Ende des experimentellen Teils.

Die aufgeführten IC_{50} -Werte gegenüber Promastigoten und Amastigoten bestätigen die in Abschnitt 3.1 dargelegten Überlegungen zu den unterschiedlichen Eigenschaften von Promastigoten und Amastigoten und die darauf zurückzuführende verschiedene Empfindlichkeit gegenüber antileishmaniellen Pharmaka. Besonders am Beispiel der fünfwertigen Antimonverbindungen ist dieser Unterschied in eindrucksvoller Ausprägung erkennbar. Bei Promastigoten ist eine sehr viel höhere Arzneistoffkonzentration für eine Wachstumshemmung nötig als bei Amastigoten.

Jedoch wurde auch für Amastigoten ein hoher IC_{50} -Wert im dreistellig mikromolaren Bereich gefunden, der die therapeutische tatsächlich gemessene und dabei wirksame Konzentration im menschlichen Serum um ein Vielfaches überschreitet. Dass bei der therapeutisch angewendeten Dosis überhaupt eine Wirkung erzielt wird, hängt vermutlich damit zusammen, dass fünfwertige Antimonverbindungen im Menschen zu dreiwertigen Antimonverbindungen metabolisch umgewandelt werden, welche das eigentlich wirksame Agens darstellen.¹⁹⁹

Bei Vergleich der Werte mit den in der Tabelle im Abschnitt 5.4 (am Ende des experimentellen Teils) aufgeführten Ergebnissen fällt auf, dass die Art der getesteten Leishmanien wichtig ist, in manchen Fällen sogar die Wahl

des Stammes entscheidend ist. So wurden für Miltefosin IC_{50} -Werte zwischen 0.2 μM und 11 μM je nach im Test verwendetem *L. donovani* Stamm gefunden.

Auch unterschiedliche Testsysteme mit verschiedenen Inkubationszeiten der Testzellen mit dem Wirkstoff und variierte Analysemethoden bewirken Schwankungen der Ergebnisse für die jeweiligen Arzneistoffe, so dass man die antileishmanielle Wirkstärke nur einem grobgefassten Bereich der Konzentrationsskala zuordnen kann.

Die besten Testergebnisse der Paullone wurden mit den 2-(Aryloxopropyl)-derivaten **59f-p** erzielt, deren IC_{50} -Werte gegenüber axenischen Amastigoten im niedrig mikromolekularen Bereich liegen. Damit ordnen sie sich im oberen Bereich einer IC_{50} -Wert-Rangliste der in Tabelle 3-6 dargestellten Verbindungen ein.

Für eine therapeutisch einsetzbare Substanz spielen jedoch auch noch andere Eigenschaften, wie u.a. die ADME-Eigenschaften und eventuelle intra-amastigote Anreicherungsmechanismen, eine wichtige Rolle.

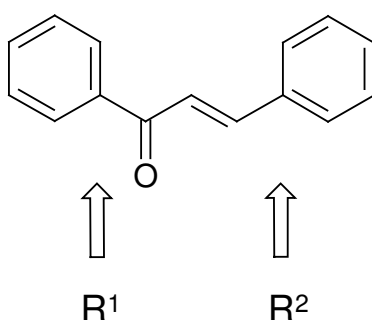
Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass ein genauer Vergleich der auf dem Markt befindlichen Therapeutika mit den Testergebnissen der neuen Paullonderivate und eine daraus folgende Bewertung schwierig ist, da sich die Testbedingungen z.T. stark unterscheiden.

3.4 Antileishmanielle Aktivität von Chalkonen

3.4.1 Antileishmanielle Aktivität ausgewählter Chalkone der Reihe 58

Da bereits für eine Vielzahl einfach substituierter Chalkone Literaturdaten über die antileishmaniellen Eigenschaften vorliegen, wurden auch Chalkone der Reihe **58** an *L. donovani* getestet. Tabelle 3-9 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 3-9: Biologische Aktivität ausgewählter Chalkone der Reihe **58**



	R¹	R²	GI50 AxA [μM]^a oder <i>Inhibition</i> [%] <i>AxA bei 15 μM</i>	Letalität [%] für Makroph. bei	
				1 μM	5 μM
58a	Ph	4-Benzamido-Ph-	7.6 \pm 0.3 μM	37	0
58b	4-CH ₃ O-Ph	4-Benzamido-Ph-	2.2 \pm 10.9%	NT	NT
58d	4-Cl-Ph-	4-Benzamido-Ph-	59.9 \pm 4.4 %	NT	NT
58f	2-Thienyl-	4-Benzamido-Ph-	5.5 \pm 0.3 μM	6	0

	R ¹	R ²	GI50 AxA ^a oder <i>Inhibit. [%]</i> <i>AxA bei 15 µM</i>	Letalität [%] für Makroph. bei	
				1 µM	5 µM
58g	2-Furyl-	4-Benzamido-Ph-	6.0 ± 0.0 µM	0	0
58h	3-Pyridinyl-	4-Benzamido-Ph-	2.5 ± 0.8 µM	0	0
58i	4-CH ₃ O-Ph-	4-Acetamido-Ph-	<i>54.8 ± 15.1%</i>	NT	NT
58o	4-CH ₃ O-Ph-	1-Naphthyl-	<i>51.0 ± 3.8%</i>	NT	NT
58p	4-CH ₃ O-Ph-	6-Phenoxy-3-Pyridinyl-	<i>42.1 ± 9.7%</i>	NT	NT
58q	Ph-	6-Phenoxy-3-Pyridinyl-	<i>63.8 ± 0.1 %</i>	NT	NT
58t	Ph-	4-Aceto-Ph-	5.6 ± 0.3 µM	43 ± 9	22 ± 3

Erläuterungen:

^a Alle GI50-Werte sind zur besseren Übersichtlichkeit fett gedruckt, Ergebnisse für die prozentuale Inhibition sind in kursiver Schreibweise dargestellt.

AxA= axenische Amastigoten; A= intrazelluläre Amastigoten, NT= Nicht getestet

Im Vergleich zu den 2-(Aryloxopropenyl)paullonen fällt auf, dass die Chalkone **58f-h** und **58t** eine den am besten wirksamen Paullonen **59f-p** ähnliche Aktivität besitzen. Der IC₅₀-Wert gegenüber axenischen Amastigoten liegt im niedrig mikromolekularen Bereich.

Interessanterweise besitzen die aktivsten Verbindungen der Reihe, **58f-h**, jeweils einen heteroaromatischen Ring am Carbonyl-Ende der Propenon-Kette, wie auch die Paullone **59n-p**. Des Weiteren weisen sie keine bzw. nur eine sehr geringe Toxizität gegenüber THP-1-Makrophagen auf.

Andere Verbindungen, die eine Methoxyfunktion an Ring A des Chalkons besitzen, (**58b**, **58l-p**), zeigten bei einer Konzentration von 15 µM keine

hohe Aktivität, obwohl die Anwesenheit von Methoxysubstituenten am Ring A von einigen Autoren als förderlich für eine antileishmanielle Wirkung postuliert wird.⁸⁷ Im direkten Vergleich mit der unsubstituierten Verbindung **58a** schnitt die 4'-methoxysubstituierte Verbindung **58b** deutlich schlechter ab.

Die Wirkung der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Chalkone gegenüber intrazellulären Amastigoten in mit *L. donovani* infizierten Makrophagen wurde nicht untersucht.

3.4.2 Antileishmanielle Aktivität von literaturbekannten Chalkonen

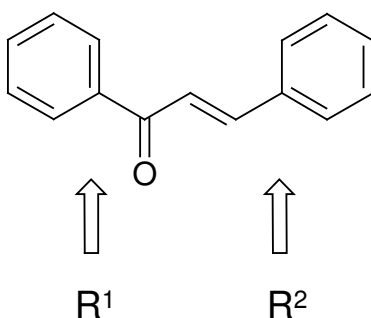
In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Berichten über antileishmanielle Wirkungen von Chalkonen.

Tabelle 3-10 zeigt die Testergebnisse von ausgewählten Chalkonen an *L. donovani*. Dabei wurden mit **72-77** vor allem Derivate aufgeführt, die ähnliche Struktureigenschaften wie die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten und getesteten Chalkone der Reihe **58** besitzen, wie z.B. Methoxysubstituenten an Ring A des Chalkongrundgerüsts oder eine Heteroaryl-Komponente.

Es ist jedoch zu beachten, dass im Fall von **76** der Pyridin-Ring am Alkenende der Propenon-Seitenkette angeknüpft ist und nicht am Carbonylende wie bei Derivat **68h**. Es konnten keine Berichte über die Testung auf antileishmanielle Eigenschaften von Heteroarylchalkonen gefunden werden, bei denen sich der Heteroarylring am Carbonylende befindet. Insofern sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

Des Weiteren wurde mit Licochalkon A (**10**) das erste als antileishmaniell beschriebene Chalkon (siehe auch Abschnitt 1.1.4.7) in die Tabelle aufgenommen.

Tabelle 3-10: Antileishmanielle Aktivität von literaturbekannten Chalkonen



	R ¹	R ²	IC ₅₀ AxA [μM]	Cytotox. Makroph. IC ₅₀ [μM]	System
10	Licochalkon A		13	48	<i>L. donovani</i> ⁸⁸
72	Ph-	Ph-	20	21	<i>L. donovani</i> ⁸⁸
73	Ph-	2,4-CH ₃ O-	15	48	<i>L. donovani</i> ⁸⁸
74	4-CH ₃ O-Ph-	Ph-	12.2	30	<i>L. donovani</i> ⁸⁷
75	4-CH ₃ O-Ph-	2-Pyridinyl-	3.6	4.2	<i>L. donovani</i> ⁹⁵
76	4-CH ₃ O-Ph-	2-Naphthyl-	> 200	k. A.	<i>L. donovani</i> ⁹⁵
76	2,4-di-CH ₃ O-Ph-	1-Naphthyl-	15	k. A.	<i>L. donovani</i> ⁹⁵
77	2,5-di-CH ₃ O-Ph-	1-Naphthyl-	5.1	5.7	<i>L. donovani</i> ⁹⁵

Erläuterungen:

AxA= axenische Amastigoten; A= intrazelluläre Amastigoten; k. A.= keine Angabe

Die IC_{50} -Werte der Verbindungen **72-77** gegenüber axenischen Amastigoten bewegen sich wie die der Chalkone **59** im niedrig-mikromolaren Bereich.

Die Anknüpfung eines Pyridin-Rings als Ring B des Chalkons hat einen positiven Effekt (**75**).⁹⁵

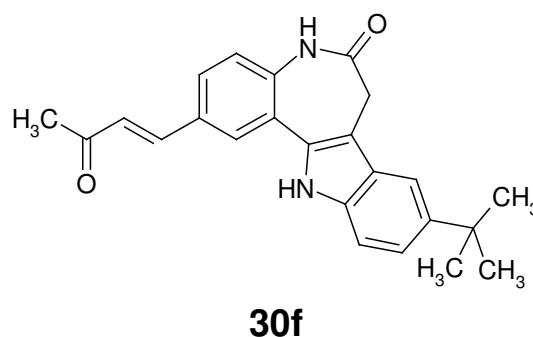
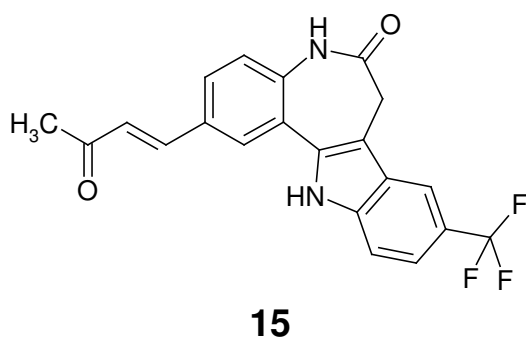
Die Verschiebung der Anknüfungsposition eines Naphthylrings um ein C-Atom, nämlich in Position 2 bei **76** im Vergleich zu Position 1 bei **58o** führt im Fall der 4'-Methoxy-substituierten Verbindungen zu einem deutlichen Aktivitätsverlust.

Bei einer Dimethoxysubstitution am Ring A ist die Stellung der Methoxygruppen wichtig. Im Fall der Derivate, die am Ring B einen 1-Naphthylrest tragen, bewirkt eine 2',4'-Disubstitution (**76**) keine große Aktivitätsveränderung gegenüber der 4'-Monosubstitution (**58o**), wohingegen das 2',5'-Dimethoxyderivat einen niedrigeren IC_{50} -Wert aufweist.

Sofern entsprechende Untersuchungen durchgeführt wurden, erwiesen sich alle in Tabelle 3-10 aufgeführten Chalkone als toxisch gegenüber Makrophagen.

4 Zusammenfassung

Im Rahmen der biologischen Testung einer Arbeitskreis-internen Bibliothek an *Leishmania donovani* fiel das Paullonderivat **15** durch seine besondere Hemmaktivität gegen axenische Amastigoten auf. Die Substanz verhielt sich gegenüber menschlichen Makrophagen jedoch als toxisch, außerdem konnte keine Wirkung gegenüber Amastigoten in infizierten Makrophagen, der Zustandsform von Leishmanien in infizierten Säugetieren, festgestellt werden. Modifizierungen von **15** sollten zu Substanzen mit verbesserten antileishmaniellen Eigenschaften führen.

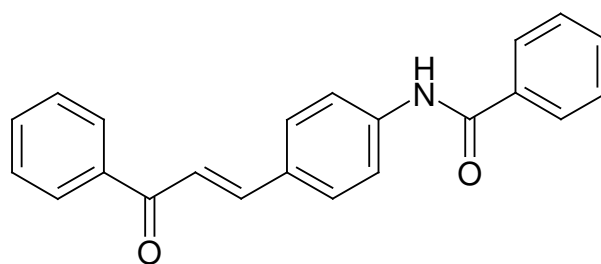


Von den zunächst synthetisierten Derivaten, die sich von **15** nur durch den Substituenten an Position 9 unterschieden, trat besonders die 9-*tert*-Butyl-substituierte Verbindung **30f** hervor. **30f** wies neben einem IC₅₀-Wert im niedrig-mikromolaren Bereich als einzige der Verbindungen zusätzlich eine Wirkung gegenüber intrazellulären Amastigoten auf. Jedoch erwies sich die Verbindung als toxisch gegenüber menschlichen Makrophagen.

Durch formalen Austausch der endständigen Methylgruppe der 2-(3-Oxo-butenyl)-Seitenkette durch unterschiedlich substituierte (Hetero)Arylringe wurden Paullonderivate mit einer 2-(3-Aryl-3-oxo-1-propenyl)-Seitenkette erhalten, die als Chimären aus Chalkon und Paullon angesehen werden können. In der Literatur lassen sich viele Beispiele für Chalkone mit antileishmanieller Wirkung finden.

Zur Synthese dieser Derivate wurde eine neue Variante der Heck-Reaktion entwickelt, bei der Arylketon-Mannichbasen als Vorstufen für die unter den Bedingungen der Heck-Reaktion zur Polymerisation neigenden Arylvinylketone eingesetzt werden.

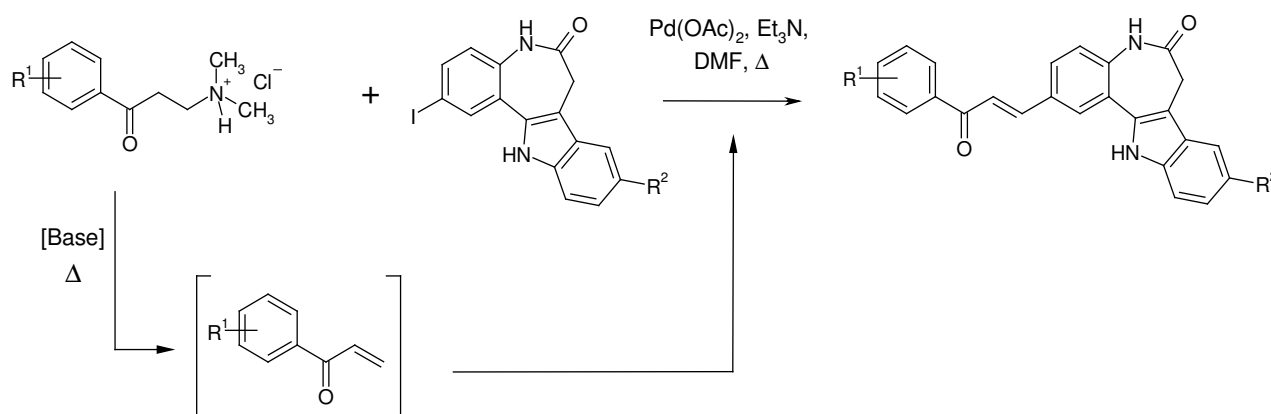
Die Optimierung der Reaktionsbedingungen am Beispiel der Synthese der Modellverbindung **58a** ergab gute Ergebnisse bei Anwendung von Palladium(II)acetat ohne Zusatz eines Liganden und Durchführung der Reaktion in einem Parallelsynthesereaktor.



58a

Die Methode erwies sich im Allgemeinen als gut geeignet für den Einsatz von Edukten mit elektronenschiebenden oder elektronenziehenden Substituenten.

Anschließend wurde die Reaktion erfolgreich zur Synthese von Paullonderivaten eingesetzt (Schema 4-1).

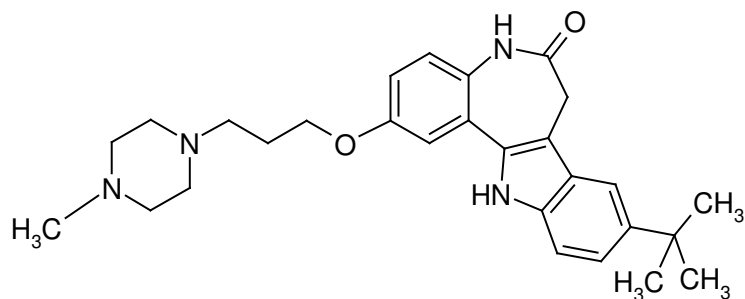


Schema 4-1: Neue Variante der Heck-Reaktion zur Darstellung von 2-(3-Aryl-3-oxo-1-propenyl)paullonen

Mit den 2-(3-Aryl-3-oxo-1-propenyl)-9-*tert*-butylpaullonen konnte eine weitere Verbesserung der antileishmaniellen Eigenschaften sowie eine deutliche Verringerung der Toxizität im Vergleich zu **30f** erreicht werden. Für die meisten der neuen Verbindungen wurde ein IC_{50} -Wert gegenüber axenischen Amastigoten im niedrig-mikromolaren Bereich bzw. knapp unter 1 μ M bestimmt. Alle Derivate besaßen des Weiteren eine hemmende Wirkung auf das Wachstum von intrazellulären Amastigoten in infizierten Makrophagen.

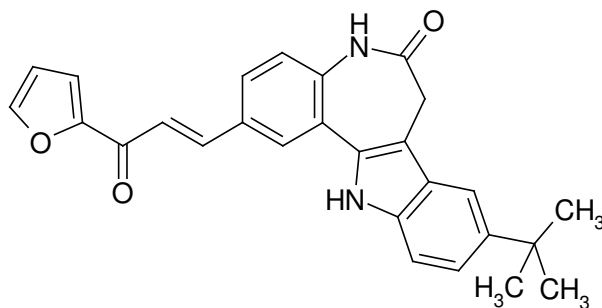
Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit im Hinblick auf weiterführende in vivo Testungen wurden Derivate hergestellt, die eine Aryl-oxy-Seitenkette mit einem endständigen zyklischen Amin besitzen, wie hier am Beispiel von

62a gezeigt. Keine dieser Verbindungen zeigte eine gute antileishmanielle Aktivität.



62a

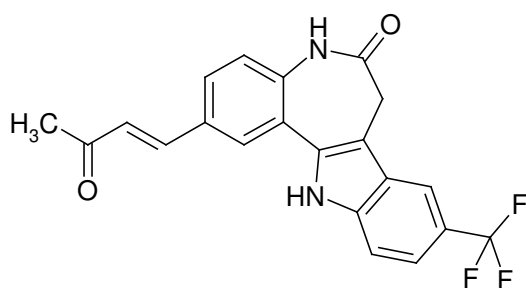
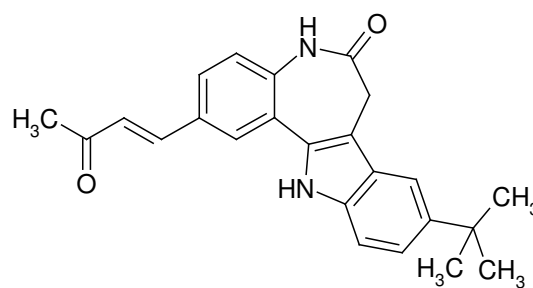
9-*tert*-Butyl-2-(2-furyl-3-oxo-1-propenyl)-paullon **59n** wurde für weitergehende Studien an infizierten Nagetieren ausgewählt.



59n

Summary

In the course of the screening of a small in-house compound collection on *Leishmania donovani* the paullone derivative **15** attracted attention for its strong growth inhibition of axenic amastigotes. Further tests revealed that **15** was toxic in a human macrophage model and did not show any inhibitory effect on the growth of amastigotes in infected macrophages, which is the typical intra-vertebrate form of the parasite. Therefore, a structural modification campaign of **15** was carried out in order to develop congeners of **15** with improved anti-leishmanial properties.

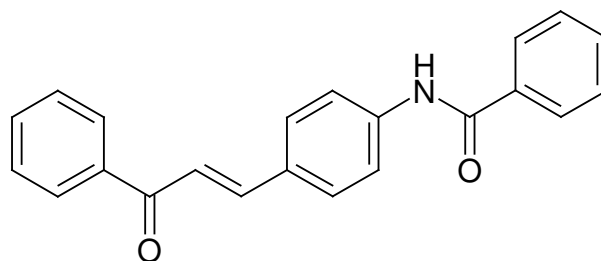
**15****30f**

In the group of the first synthesized derivatives with modification of the substituent in 9-position, the 9-*tert*-butyl-substituted structure **30f** showed the best anti-leishmanial results. Besides of showing an IC₅₀ value in the low-micromolar range, **30f** was the only compound to show an activity on intracellular amastigotes. With the intention to reduce its toxic behaviour against human macrophages, the structure variation programme was continued.

By formal exchange of the terminal methyl group of the 2-(3-oxobutenyl) sidechain for substituted (hetero)aryl ring systems, chalcone-paullone chimera structures were obtained. The anti-leishmanial activity of chalcones is well documented in the literature.

For the synthesis of these derivatives, a new modification of the Heck reaction was developed. The use of aryl vinyl ketones, which tend to polymerize under the conditions of the Heck reaction, was avoided by employing aryl ketone Mannich bases as precursors.

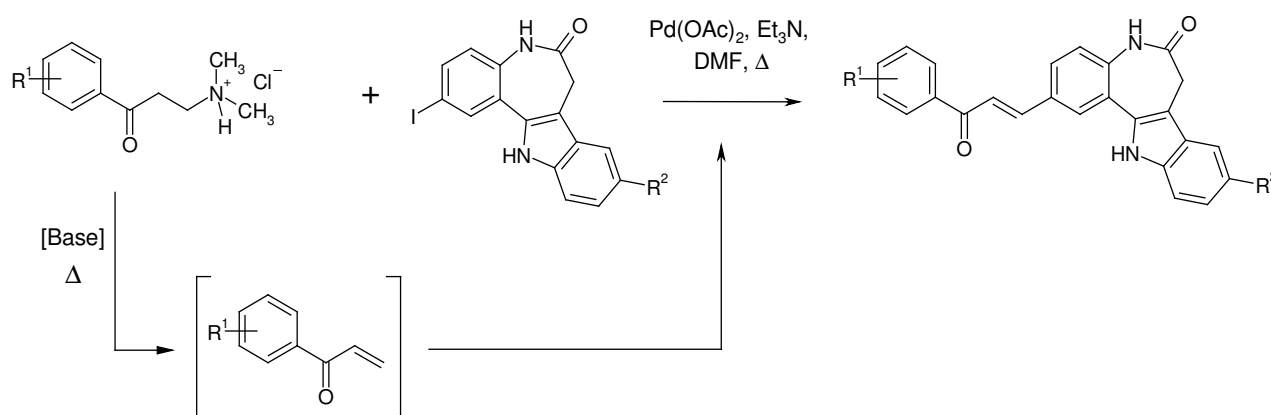
58a was selected as model substance for the optimization of the reaction parameters. Good results were achieved by applying palladium(II)acetate without addition of a ligand. The reaction was carried out by means of a parallel synthesis reactor station.



58a

The method proved to be suitable for educts with electron-donating as well as electron-drawing substituents.

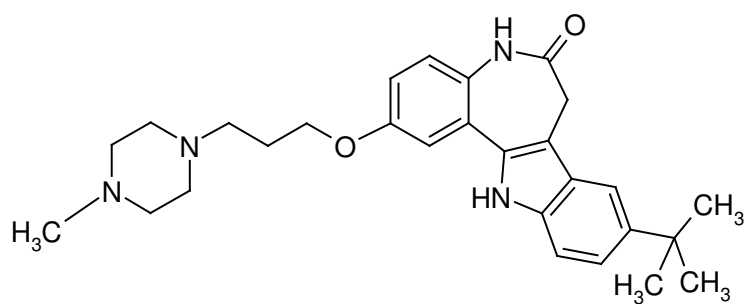
Subsequently, the reaction was successfully adopted for the synthesis of paullone derivatives (Scheme 4-1).



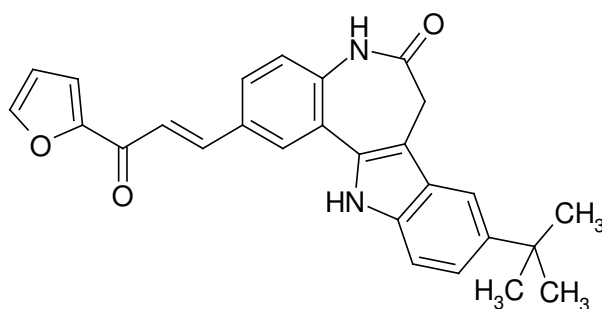
Scheme 4-1: New modification of the Heck reaction for the synthesis of 2-(3-aryl-3-oxo-1-propenyl)-9-*tert*-butylpaullones

With the 2-(3-aryl-3-oxo-1-propenyl)-9-*tert*-butylpaullones, a further improvement of the anti-leishmanial activity and a distinct reduction of toxicity in comparison to **30f** were observed. Most of the new compounds showed an IC₅₀ in the axenic amastigotes assay near or below 1 μM. All derivatives showed inhibitory activity in the infected macrophage assay.

With regard to possible in vivo tests, paullone derivatives with an improved water solubility were synthesized, featuring an aryl-oxy-sidechain with a terminal cyclic amine, e. g. **62a**. None of the derivatives comprising basic side chains exhibited strong anti-leishmanial activity.

**62a**

9-*tert*-Butyl-2-(2-furyl-3-oxo-1-propenyl)paullone **59n** was selected for in vivo-studies in infected rodents.

**59n**

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeines

Parallelsynthese

Carousel 12 Place Reaction StationTM, Fa. Radley Discovery Technologies, Shire Hill, Saffron Walden, Essex, Großbritannien.

Dünnschichtchromatographie

DC-Mikroarten Polygram Sil G/UV₂₅₄, Fa. Macherey-Nagel, Düren, 40 x 80 mm, Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und 366 nm.

Verwendete Reagenzien für den Nachweis spezieller funktioneller Gruppen bei der Dünnschichtchromatographie

Kaliumpermanganat-Lösung (Bayersche Probe):

Nachweis von aliphatischen Doppelbindungen durch sehr schnellen Farbumschlag von Violett nach Gelb (Reduktionreaktion des enthaltenen Mangan(VII));

Lösung von 79 mg Kaliumpermanganat in 100 ml Wasser.

Ehrlichs Reagenz:

Nachweis von primären aromatischen Aminen durch Bildung eines gelb gefärbten Azomethins;

Lösung von 1.0 mg *N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd in 70 ml Methanol und 30 ml konz. Salzsäure.

Eisen(III)chlorid-Lösung:

Nachweis von phenolischen OH-Gruppen als violetter Eisen(III)-Komplex;

Lösung von 1.0 g Eisen(III)chlorid in 100 ml Wasser.

Dragendorffs Reagenz:

Nachweis von basischen Stickstoffatomen in komplexen Molekülen durch Bildung eines orange gefärbten Bismut-Komplexes;

Lösung A: 0.85 g Bismutnitrat in 40 ml Wasser und 10 ml Eisessig

Lösung B: 8.0 g Kaliumiodid in 20 ml Wasser

Jeweils 5 ml Lösung A und B werden mit 20 ml Eisessig und 100 ml Wasser gemischt.

Schmelzpunkte

Electrothermal IA 9100 instrument, Fa. Barnstedt International, Southend-on-Sea, Essex, Großbritannien.

Die Anmerkung „Zers.“ hinter der Angabe der Schmelzpunkte zeigt die Temperatur an, ab der sich die Substanz durch Zersetzung dunkel verfärbt.

IR-Spektren

Die Vermessung der festen Substanzen erfolgte als KBr-Pressling.

Thermo Nicolet FT-IR 200, Fa. Thermo Nicolet, Madison, WI, USA

¹H-NMR-Spektren und ¹³C-NMR-Spektren

Bruker Avance DRX-400 (¹H-NMR-Messung: 400 MHz, ¹³C-NMR-Messung: 100.6 MHz), Bruker Avance 600 (¹H-NMR-Messung: 600 MHz,

^{13}C -NMR-Messung: 150.9 MHz) (NMR-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig);

Lösungsmittel: $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$; Interner Standard : Tetramethylsilan;

Angabe der chemischen Verschiebungen in ppm nach der δ_{TMS} -Skala.

^1H -NMR: Ermittlung der Protonenverhältnisse durch Integration.

^{13}C -NMR: Ein Zusatz hinter der chemischen Verschiebung (z.B. 2x) weist auf ein überlagertes Signal isochroner C-Atome hin. Die Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt und zusätzlich als DEPT-Spektrum aufgenommen.

Abkürzungen für Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett; b = das Signal tritt verbreitert auf

Elementaranalysen

CE Instruments FlashEA[®] 1112 Elemental Analyzer, Fa. Thermo Quest.

Angabe der berechneten (ber.) und gefundenen (gef.) Werte in Prozent.

Massenspektren

Finnigan-MAT 90 (Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig),

Elektronenstoß-Ionisation (EI)-MS: Ionisationsenergie 70 eV,

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS): Interner Massenstandard: Perfluorkerosin

Säulenchromatographie

Kieselgel 60 (unter 0.063 mm), Fa. Merck, Darmstadt.

Säulendurchmesser 3 cm, Füllhöhe 15 cm.

Analytische Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)

Elite LaChrom Anlage von Fa. Merck/Hitachi: Pump L-2130, Autosampler L-2200, Diode Array Detector L-2450, OrganizerBox L-2000; Trennsäule Merck LiChroCART 125-4, LiChrosphere 100 RP-18, 5 μ M.

Probenvorbereitung: Ungefähr 1 mg Probe werden in 1000 μ l DMSO gelöst und durch einen Acrodisc® MHP 13 μ M-Filter filtriert. Anschließend werden 250 μ l der Probenlösung mit 750 μ l DMSO verdünnt.

Elution: Injektionsvolumen: 10 μ l; Isokratische Elution; Flussrate: 1.000 ml/min; Eine Retentionszeit zwischen 3 und 8 min war angestrebt. Gesamtlaufzeit: 15 min;
Die gemessene Absorption sollte innerhalb eines Bereichs von 300 – 800 mAU liegen. Andernfalls wird die Verdünnung erneut mit veränderter angepasster Menge an DMSO hergestellt.

Elutionsmittel: Gemische aus Acetonitril und bidestilliertem Wasser im angegebenen Verhältnis;
 $\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4$ (pH 2.0): Herstellung aus 20 ml Triethylamin, 242 mg Natriumhydroxid und 980 ml bidestilliertem Wasser, Einstellung des pH-Werts auf pH 2.0 mit konz. Schwefelsäure.

Auswertung: Integration der Peakflächen, Prozentangaben für den Hauptpeak wurden durch Anwendung der 100%-Methode gewonnen.

Die Angabe der Absorptionsmaxima (λ_{max}) erfolgte anhand der mittels DAD gewonnenen UV-Spektren, die jeweils im

Peakmaximum der Chromatogramme angezeigt und ausgewertet wurden.

Angewendete Software: EZ Chrom Elite Client/Server Version 3.1.3.

Integrationsausschluss: 1.55 min, Threshold 500. Bestimmung der Nettoretentionszeit (t_s) und Totzeit (t_m) bezogen auf DMSO.

Trocknung von Lösungsmitteln

Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte in Anlehnung an publizierte Methoden.²⁰³

Toluol: 1 l Toluol wird in einem Rundkolben mit Wasserabscheider, Kühler und Trockenrohr zum Rückfluss erhitzt. Das Kondensat im Wasserabscheider wird von Zeit zu Zeit abgelassen, bis es nicht mehr getrübt ist. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden ca. 10 g Calciumchlorid hinzugegeben und ein Tropftrichter mit Druckausgleich zwischen Rundkolben und Rückflusskühler installiert. Der Hahn des Tropftrichters wird zunächst so eingestellt, dass beim Erhitzen zum Rückfluss ein ungehindertes Zurücktropfen der kondensierenden Flüssigkeit in den Rundkolben gewährleistet ist. Nach einer weiteren Stunde wird der Hahn umgelegt und das getrocknete Toluol im Tropftrichter aufgefangen. Die Destillation wird so lange fortgeführt, bis der Flüssigkeitsspiegel im Rundkolben bis knapp über die Calciumchloridschicht abgesunken ist. Das getrocknete Toluol wird über Molekularsieb (4Å) gelagert.

Dichlormethan: In einen 100 ml Rundkolben mit aufgesetztem Tropftrichter mit Druckausgleich und Rückflusskühler mit Trockenrohr werden 50 ml Dichlormethan und 3 g wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben und mit einem Heizpilz zum Rückfluss erhitzt. Der Hahn des Tropftrichters ist so eingestellt, dass die im Kühler kondensierende Flüssigkeit in den Rundkolben zurücktropfen kann. Nach 2 h wird der Hahn umgelegt und der Heizpilz entfernt. Die ersten 10 ml des gesammelten Kondensats werden als Vorlauf verworfen. Die Heizquelle wird wieder installiert und die Destillation fortgesetzt. Das Lösungsmittel wird jeweils frisch für geplante Synthesen getrocknet und im Anschluss direkt eingesetzt.

5.2 Synthesen und analytische Daten

AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 7,12-Dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)one **27a-j**

1 Äquivalent des jeweiligen 7-substituierten 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dions **15** und 1.33 Äquivalente des jeweiligen Phenylhydrazins (bzw. 1.33 Äquivalente des jeweiligen Phenylhydrazin-Hydrochlorids und 1.33 Äquivalente Natriumacetat) werden in 10 ml Eisessig suspendiert und bei 70 °C gerührt. Nach einer Stunde werden 0.1 ml konz. Schwefelsäure hinzugegeben und der Ansatz eine weitere Stunde bei 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz in 20 ml 5%ige Natriumacetat-Lösung gegossen und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 3-Oxo-1-butenyl-substituierten Verbindungen **30a-g**

1 Äquivalent des jeweiligen 9-substituierten 2-Iod-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)ons **25**, 10 Äquivalente Methylvinylketon, die angegebene Menge Palladium(II)acetat, die angegebene Menge Triphenylphosphin und 1 ml Triethylamin werden in der deklarierten Menge *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und bei 150 °C unter Stickstoff-begasung gerührt. Nach 15 min wird der Ansatz heiß filtriert und unter Zusatz von 1.5 g Kieselgel im Vakuumm eingengt. Der Rückstand wird auf eine 4 cm hohe Kieselgelschicht in einer Glasfritte aufgetragen und

anschließend mit 150 ml Ethylacetat unter Verwendung von Vakuum eluiert. Die gesammelte Ethylacetatphase wird am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibende Feststoff aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 4-Iodphenylbenzamide **54b-d**

6.8 g (30 mmol) Benzoessäureanhydrid werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise zu einer Lösung von 10 mmol des 4-Halogenanilins **50** und 4.5 ml Triethylamin in 20 ml Dichlormethan hinzugefügt. Der Ansatz wird 4 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird in 5 ml heißem Dichlormethan suspendiert. Das kristalline Produkt wird durch Vakuumfiltration gewonnen.

AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der aromatischen Keton-Mannichbasen **48a-c**

12.5 mmol des jeweiligen Acetophenonderivats, 1.73 g (21.2 mmol) Dimethylammoniumchlorid und 0.45 g (15 mmol) Paraformaldehyd werden in 3 ml absolutiertem Ethanol suspendiert. Nach Zusatz von einem Tropfen konz. Salzsäure wird das Reaktionsgemisch 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Produkt durch Kratzen an der Glasinnenfläche mit einem Glasstab zur Kristallisation gebracht. Durch die Zugabe von 5 ml Aceton wird die Kristallisation vervollständigt, der Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Chalkone **58**

1 mmol des jeweiligen Iodaromaten, 1.1 mmol des jeweiligen Mannichbase-Hydrochlorids, 11.3 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat und 2 ml Triethylamin werden in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und 30 min bei 140 °C Blocktemperatur im Parallelsynthesereaktor gerührt. Der vollständige Ablauf der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch überprüft. Anschließend wird das Gemisch heiß filtriert. Zu dem Filtrat werden 1.5 g Kieselgel hinzugegeben und die Suspension am Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird auf einer 5 cm dicken Kieselgelschicht in einer Glasfritte gleichmäßig verteilt und dieses System mit 200 ml Ethylacetat unter Anwendung von Vakuum eluiert. Die Ethylacetatphase wird im Vakuum eingengt und der verbleibende Feststoff aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullone **59a-f, h, j-n, p**

Die jeweilige Menge an 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on **25**, ein 1.1-facher Überschuss des jeweiligen Mannichbase-Hydrochlorids, 11.3 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat und 2 ml Triethylamin werden in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und bei 140 °C Blocktemperatur im Parallelsynthesereaktor gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (Überprüfung mittels DC) wird das Gemisch heiß filtriert. Zu dem Filtrat werden 1.5 g Kieselgel hinzugegeben und die Suspension am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird auf eine 5 cm dicke Kieselgelschicht in einer Glasfritte aufgestreut und anschließend mit 200 ml Ethylacetat unter Anwendung von

Vakuum gespült. Die Ethylacetatphase wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der verbleibende Feststoff aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 2-[(1*E*)-3-Aryl-3-oxo-1-propenyl]paullone **59g, i, o**

Die jeweilige Menge 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on **25**, ein 1.1-facher Überschuss des jeweiligen Mannichbase-Hydrochlorids, 11.3 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat, 13 mg (0.05 mmol) Triphenylphosphin und 2 ml Triethylamin werden in 12 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und bei 130 °C unter Stickstoffbegasung gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts (Überprüfung mittels DC) wird das Gemisch heiß filtriert. Zu dem Filtrat werden 1.5 g Kieselgel hinzugegeben und die Suspension am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und dadurch für die anschließende Säulenchromatographie vorbereitet. Als Elutionsmittel wird Ethylacetat verwendet, welches anschließend am Rotationsverdampfer entfernt wird. Der verbleibende Feststoff wird aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

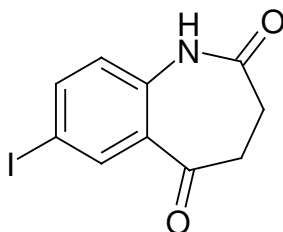
AAV 8: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der 2-Bromalkoxy-paullone **60a-b**

160 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-hydroxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**60**) und 138 mg (1.0 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 5 ml Aceton suspendiert und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden 5 mmol 1,3-Dibrompropan bzw. 1,4-Dibrombutan

hinzugefügt. Der Ansatz wird zum Rückfluss erhitzt, bis das Edukt vollständig umgesetzt ist (Überprüfung mittels DC). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Reaktionsansatz auf 15 ml Ethylacetat gegossen und die organische Phase zweimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand verfestigt sich durch Zugabe von 2 ml Petrolether zu einem grauen Feststoff und wird nach Absaugen ohne weitere Reinigung direkt zur Synthese der Aminoalkoxyderivate **62a-d** eingesetzt.

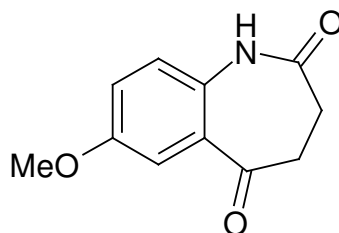
AAV 9: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Aminoalkoxy-paullone **62a-d** mit tertiären Aminogruppen aus den 2-(Bromalkoxy)-paullonen **61a-b**

0.3 mmol der jeweiligen Bromalkoxyverbindung **59a-b**, 0.5 mmol des jeweiligen sekundären Amins und 0.5 mmol wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 7 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und zum Rückfluss erhitzt, bis bei der Reaktionskontrolle durch DC kein Edukt mehr nachweisbar ist. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Dabei lösen sich der Überschuss an Kaliumcarbonat und Amin. Das Produkt ist in Wasser nicht löslich und wird abgesaugt. Der Feststoff wird durch Säulenchromatographie mit einem Dichlormethan/Methanol/Diethylamin-Gemisch (85+14+1 Teile) als Elutionsmittel gereinigt.

7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (17a)

5.6 g (15 mmol) 5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**23a**) werden in 150 ml DMSO gelöst. Nach Zugabe von 7.5 ml Wasser wird der Ansatz bei 150 °C unter Stickstoffbegasung gerührt. Nach 1 h und 3 h werden jeweils 7.5 ml Wasser hinzugefügt. Nach insgesamt 4h lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt in 300 ml Wasser. Das Gemisch wird 12h im Kühlschrank aufbewahrt, bevor das ausgefallene Produkt abgesaugt wird. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 2.6 g (58%) hellgrüne Kristalle.

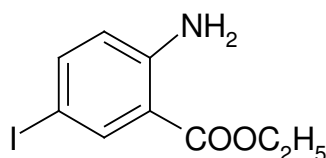
Schmp.: 216 °C (Lit.¹³³: 217 °C)

7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (17b)

Eine Lösung von 831 mg (3 mmol) 5-Hydroxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**23b**) werden in 20 ml DMSO unter Zusatz von 500 μ l Wasser bei 150 °C unter Stickstoffbegasung gerührt. Nach 1 h und 3 h werden jeweils 500 μ l Wasser hinzugefügt. Nach insgesamt 4 h lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und gießt in 100 ml Wasser. Das Gemisch wird 12 h im Kühlschrank aufbewahrt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen. Man erhält 509 mg (83%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 180 °C (Lit.²⁰⁴: 181 °C)

2-Amino-2-iodbenzoesäureethylester (**20a**)

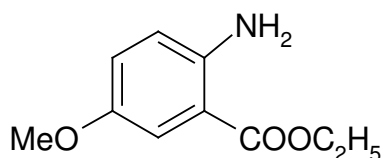


Zu einer Lösung von 50 mmol (13.2 g) 2-Amino-5-iodbenzoesäure in 80 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 100 mmol (13.8 g) wasserfreies Kaliumcarbonat hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung von 60 mmol (4.87 ml) Iodethan in 20 ml *N,N*-Dimethylformamid bei Raumtemperatur langsam hinzutropft wird. Anschließend wird der Ansatz 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Der nach Gießen in 400 ml Eiswasser entstehende Niederschlag wird

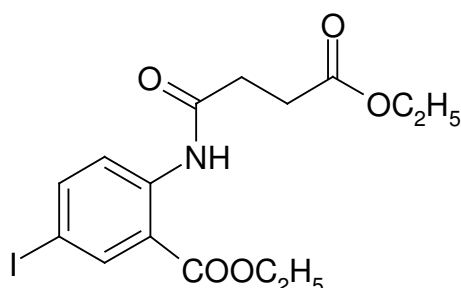
abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen. Umkristallisation aus Petrolether ergibt 8.96 g (68%) weißgelbe Kristalle.

Schmp: 69 °C (Lit¹³⁰.: 69-70 °C)

2-Amino-5-methoxybenzoesäureethylester (20b)

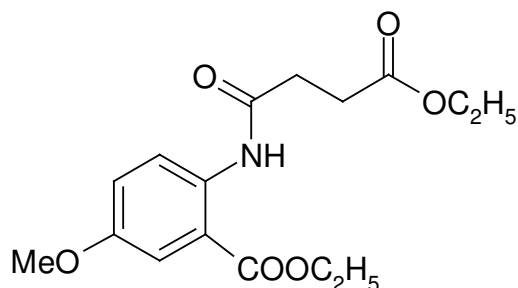


In eine Lösung von 969 mg (5.8 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäure (**25**) in 40 ml absolutem Ethanol wird 30 min Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Es bildet sich ein deutlicher Bodensatz des Hydrochlorids. Der Ansatz wird 30 min offen unter dem Abzug weitergerührt, um überschüssiges HCl-Gas zu vertreiben. Anschließend wird die Mischung 3 h zum Rückfluss erhitzt. Der nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verbleibende Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und mit 5%iger Natriumacetat-Lösung neutralisiert. Der sich dabei bildende Niederschlag wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Das verbleibende gelbe Öl wird nicht weiter gereinigt, sondern direkt für die Synthese von **22b** weiterverwendet.

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (**22a**)

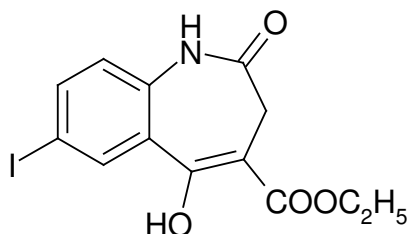
27.5 mmol (8.0 g) 2-Iod-5-methoxybenzoesäureethylester (**20a**) und 3.2 ml Pyridin werden in 47 ml Toluol gelöst. Die Lösung wird im Eisbad gerührt und tropfenweise mit einer Lösung von 33.8 mmol (5.0 ml) Bernsteinsäureethylesterchlorid in 14 ml Toluol versetzt. Anschließend wird die Mischung 2 h bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und zweimal mit je 20 ml Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wird nacheinander mit 10%iger Salzsäure, 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der dabei erhaltene pinkfarbene Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert, wobei 10.8 g (94%) weiße Kristalle erhalten werden.

Schmp: 106 °C (Lit.¹³³: 106 °C)

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-methoxybenzoesäureethylester (**22b**)

Eine Lösung von 4.4 ml (30.8 mmol) Bernsteinsäureethylesterchlorid in 16 ml Toluol wird unter Rühren und Kühlen im Eisbad tropfenweise zu einer Lösung von 3.9 g (20 mmol) 2-Amino-5-methoxybenzoesäureethylester (**20b**) und 3 ml Pyridin in 40 ml Toluol getropft. Die entstandene Suspension wird anschließend 2 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10 ml Wasser hinzugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird nacheinander mit 10 ml 10%iger Salzsäure, 10 ml 10%iger Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Nach Umkristallisation des Rückstands aus Ethanol erhält man 3.69 g (63%) eines weißen Feststoffs.

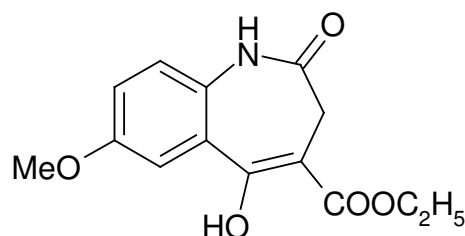
Schmp.: 67 °C (Lit.²⁰⁴: 68 °C)

5-Hydroxy-7-iod-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäure-ethylester (**23a**)

4.79 g einer 35%igen Suspension von Kaliumhydrid in Mineralöl (Vorsicht: Kaliumhydrid entzündet sich bei Kontakt mit Feuchtigkeit! Sand zum Löschen bereithalten!) werden in einem mit Metallkühler, Tropftrichter und Gaszu- und -ableitung ausgerüstetem Dreihalskolben unter Begasung mit Stickstoff zweimal mit je 10 ml getrocknetem Toluol gewaschen. Anschließend werden 50 ml getrocknetes Toluol hinzugefügt. Die Suspension wird im vorgekühlten Silikonölbad (0-8 °C) gerührt, während eine Lösung von 10.7 g (25.4 mmol) 2-[(4-Ethoxy-4-oxobutanoyl)amino]-5-iodbenzoesäureethylester (**22a**) in 5.1 ml *N,N*-Dimethylformamid und 50 ml getrocknetem Toluol tropfenweise hinzugefügt wird. Nach Beendigung der Gasbildung wird der Reaktionsansatz unter Begasung mit Stickstoff bei 80 °C gerührt. Nach 2 h wird der Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Bei Zugabe von 5.1 ml Eisessig und 100 ml Wasser bildet sich ein schwach gelber Feststoff, der abgesaugt und mit viel Wasser und etwas Petrolether nachgewaschen wird. Umkristallisation des Produkts aus Ethanol ergibt 8.4 g (89%) weiße Kristalle.

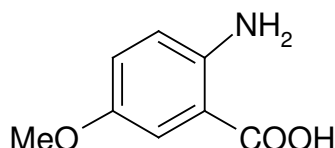
Schmp: 253 °C (Zers.) (Lit.¹³³: 254 °C (Zers.))

5-Hydroxy-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäure-ethylester (**23b**)



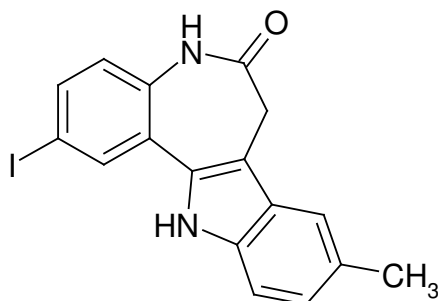
1.3 g einer 35%igen Suspension von Kaliumhydrid in Mineralöl (Vorsicht! Kaliumhydrid entzündet sich sofort bei Kontakt mit Wasser oder Feuchtigkeit! Sand zum Löschen bereithalten!) werden in einem mit Metallkühler, Tropftrichter und Gaszu- und -ableitung ausgerüstetem Dreihalskolben unter Stickstoff mit dreimal 5 ml getrocknetem Toluol gewaschen. Anschließend werden 10 ml getrocknetes Toluol hinzugefügt und eine Lösung von 2.11 g (6.6 mmol) 2-[(4-Ethoxy-1,4-dioxobutyl)amino]-5-methoxybenzoesäureethylester (**22b**) und 2.9 ml *N,N*-Dimethylformamid in 20 ml Toluol über einen Tropftrichter in die im vorgekühltem Siliconbad (0-8 °C) unter Stickstoff gerührte Suspension getropft. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird der Ansatz 1 h bei 70 °C Badtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 1.3 ml Eisessig und 20 ml Wasser hinzugetropft. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser und Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält 1.44 g (69%) weiße Nadeln.

Schmp.: 189-191 °C (Zers.) (Lit.²⁰⁴: 191-193 °C (Zers.))

2-Amino-5-methoxybenzoesäure (25)

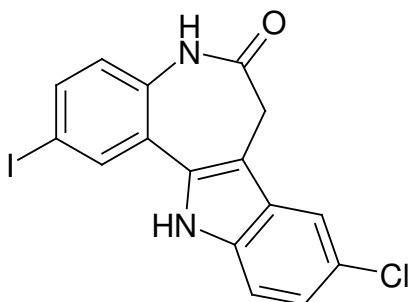
20.50 g (108 mmol) Zinn(II)chlorid werden in 25 ml konzentrierter Salzsäure fein suspendiert (Ultraschallbad). Nach Zugabe von 4.93 g (25 mmol) 5-Methoxy-2-nitrobenzoesäure wird die Lösung vorsichtig auf 80 °C erwärmt. Nach 15 min werden 12.5 ml konzentrierte Salzsäure hinzugefügt und die Lösung 20 min im Eisbad gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit konzentrierter Salzsäure gewaschen und abermals gründlich abgesaugt. Der Rückstand wird unter Rühren nach und nach mit 10%iger Natriumcarbonat-Lösung versetzt, bis er gelöst ist. Nach Alkalisierung der Lösung tritt ein gräulicher Niederschlag auf, der abfiltriert und verworfen wird. Das gelbliche Filtrat wird unter Kühlung im Eisbad mit 10%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 eingestellt und anschließend fünfmal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Man erhält 2.77 g (66%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 148 °C (Lit. ¹³²: 149-151)

2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (27a)

Nach AAV 1 aus 452 mg (1.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**) und 317 mg (2 mmol) 4-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid und 164 mg (2 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol werden 429 mg (74%) eines hellgelbes Pulvers erhalten.

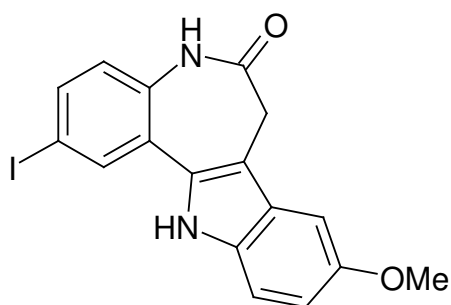
Schmp.: 326 °C (Lit.²⁰⁵: 312 °C); HPLC: 98.6% bei 254 nm und 97.0% bei 280 nm, t_s = 4.850 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 35:65), λ_{\max} : 240, 322 nm.

9-Chlor-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (27b)

Nach AAV 1 aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**), 238 mg (1.33 mmol) 4-Chlorphenylhydrazin-Hydrochlorid und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol werden 161 mg (40%) braune Kristalle erhalten

Schmp.: 315 °C (Zers.); IR (KBr): 3298 cm^{-1} (NH), 3070 cm^{-1} (CH, arom.), 2972 cm^{-1} (CH, aliph.), 1652 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.54 (s, 2H, Azepin CH_2), 7.06 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.6/2.0$ Hz, ArH), 7.43 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.70 (dd, 1H, $J = 8.5/2.0$ Hz, ArH), 7.78 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 8.07 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.16 (s, 1H, NH), 11.84 (s, 1H, NH); HPLC: 99.4% bei 254 nm und 99.2% bei 280 nm, $t_s = 2.41$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 238, 323 nm; $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClIN}_2\text{O}$ [408.621]; Ber. C 47.03, H 2.47, N 6.86; Gef. C 46.85, H 2.52, N 6.45.

2-Iod-9-methoxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27c**)

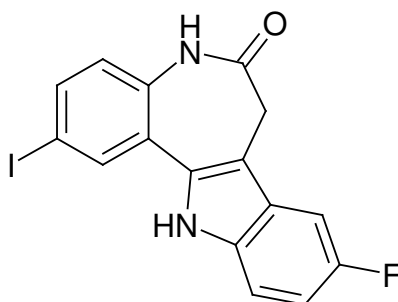


Nach AAV 1 aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**), 230 mg (1.33 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Man erhält 372 mg (92%) eines

graubraunen Pulvers, welches ohne weitere Reinigung direkt zur Synthese von **29c** eingesetzt wird.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.51 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 6.82 (dd, 1H, $J = 8.8/2.5$ Hz, ArH), 7.03 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.18 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, ArH), 7.31 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, ArH), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.5/2.1$ Hz, ArH), 8.04 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.12 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH).

9-Fluor-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27d**)

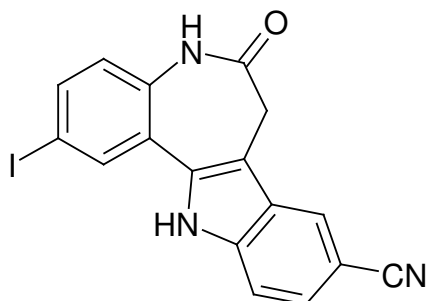


Nach AAV 1 aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**), 216 mg (1.33 mmol) 4-Fluorphenylhydrazin-Hydrochlorid und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert und man erhält 76 mg (19%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 310 °C (Zers.); IR (KBr): 3328 cm^{-1} (NH), 3085 cm^{-1} (CH, arom.), 1651 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.52 (s, 2H, Azepin CH_2), 7.00 - 7.06 (m, 2H, ArH), 7.42 (dd, 1H, $J = 4.5/4.3$ Hz, ArH),

7.50 (dd, 1H, $J = 9.9/2.5$ Hz, ArH), 7.69 (dd, 1H, $J = 8.5/2.0$ Hz, ArH), 8.06 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 10.16 (s, 1H, NH), 11.74 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.5 (Azepin CH₂), 103.0 (d, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 23.6$ Hz), 110.7 (d, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 26.3$ Hz), 112.6 (d, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 9.9$ Hz), 124.4, 134.9, 136.5 (tert. C), 87.7, 108.5 (d, $^4J_{\text{C},\text{F}} = 4.9$ Hz), 124.8, 126.7 (d, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 10.3$ Hz), 132.9, 134.1, 135.2, 157.1 (d, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 232.3$ Hz), 171.4 (quart. C); HPLC: 99.5% bei 254 nm und 99.5% bei 280 nm, $t_s = 2.96$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 50:50), λ_{max} : 235, 257, 319 nm; C₁₆H₁₀FIN₂O [392.166]; Ber. C 49.00, H 2.57, N 7.14; Gef. C 49.01, H 2.44, N 6.71.

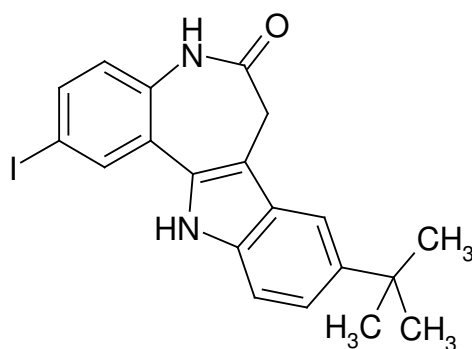
2-Iod-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-9-carbonitril
(**27e**)



Nach AAV 1 aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**), 234 mg (1.33 mmol) 4-Hydrazinobenzonitril-Hydrochlorid und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 124 mg (31%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: > 330 °C (Zers.); IR (KBr): 3327 cm⁻¹ (NH), 3275 cm⁻¹ (NH), 2218 cm⁻¹ (CN), 1662 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.62 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.08 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.53 (d, 1H, *J* = 8.5/1.4 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.74 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.0 Hz, ArH), 8.09 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 8.34 (s, 1H, ArH), 10.23 (s, 1H, NH), 12.26 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.2 (Azepin CH₂), 108.9, 124.1, 124.4, 125.0, 135.0, 137.0 (tert. C), 87.7, 101.4, 112.7, 120.5, 124.1, 126.2, 133.4, 135.5, 139.0, 171.2 (quart. C); HPLC: 98.2% bei 254 nm und 97.3% bei 280 nm, *t*_s = 6.46 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 40:60), λ_{max}: 250, 327 nm; C₁₇H₁₀IN₃O [399.185]; Ber. C 51.15, H 2.52, N 10.53; Gef. C 50.28, H 2.60, N 9.77. HRMS (EI) (*m/z*): Ber.: [M]⁺ = 398.9869; Gef.: [M]⁺ = 398.9860.

9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (27f)



Methode A:

Nach AAV 1 aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**), 265 mg (1.33 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid

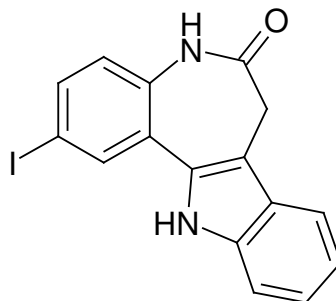
und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 264 mg (61%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 313 °C (Zers.); IR (KBr): 3435 cm⁻¹ (NH), 3197 cm⁻¹ (NH), 3076 cm⁻¹ (CH arom.), 2948 cm⁻¹ (CH aliph.), 1646 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH₃), 3.52 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.28 (dd, 1H, *J* = 8.6/1.8 Hz, ArH), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.60 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, ArH), 7.66 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.0 Hz, ArH), 8.05 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 10.14 (s, 1H, NH), 11.49 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x CH₃), 31.5 (Azepin CH₂), 111.0, 113.5, 120.8, 124.2, 134.9, 135.8 (tert. C), 34.3, 87.6, 108.4, 125.3, 126.1, 131.0, 134.7, 136.0, 141.7, 171.4 (quart. C); HPLC: 99.7% bei 254 nm und 99.7% bei 280 nm, *t*_s = 4.90 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{max}: 240, 322 nm; C₂₀H₁₉IN₂O [430.282]; Ber. C 55.83, H 4.45, N 6.51; Gef. C 55.50, H 4.47, N 6.28.

Methode B:

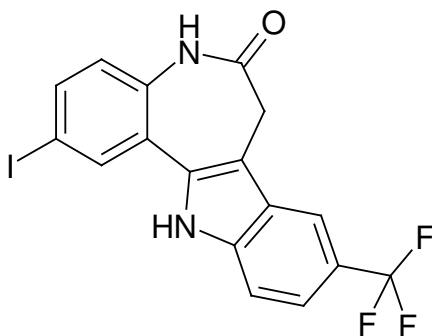
452 mg (1.5 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**), 401 mg (2.0 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid und 168 mg (2.0 mmol) Natriumacetat werden in 15 ml Eisessig suspendiert und bei 85 °C Instrumenttemperatur im Parallelsynthesereaktor gerührt. Nach einer Stunde werden 0.1 ml konz. Schwefelsäure hinzugegeben und der Ansatz eine weitere Stunde bei 85 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden jeweils vier Ansätze der Parallelsynthese vereinigt, in 150 ml 5%ige Natriumacetat-Lösung gegossen und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 70 ml Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Alle spektroskopischen Daten des mit Methode B erhaltenen Produkts stimmen mit dem Produkt aus Methode A überein.

2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (27g)

Nach AAV 1 aus aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17a**) und 132 μ l (144 mg, 1.33 mmol) Phenylhydrazin. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 331 mg (89%) eines hellgelben Pulvers.

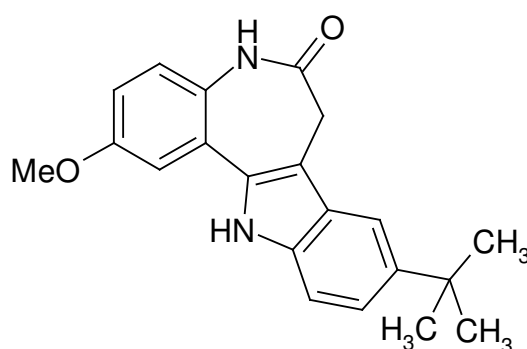
Schmp.: 289 °C (Lit.¹³³: 303 °C); HPLC: 98.5% bei 254 nm und 97.6% bei 280 nm, t_s = 3.09 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{\max} : 239, 317 nm.

2-Iod-9-(trifluormethyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (27h)

Nach AAV 1 aus 301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-1benzazepin-2,5-dion (**17a**), 264 mg (1.5 mmol) 1-[4-(Trifluormethyl)phenyl]hydrazin-Hydrochlorid und 123 mg (1.5 mmol) Natriumacetat. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 67 mg (15%) gelbgrüne Kristalle.

Schmp.: > 330 °C (Lit.¹³³: > 330 °C); HPLC: 98.8% bei 254 nm und 96.7% bei 280 nm, t_s = 3.34 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{\max} : 241, 319 nm.

9-*tert*-Butyl-2-methoxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on
(**27i**)

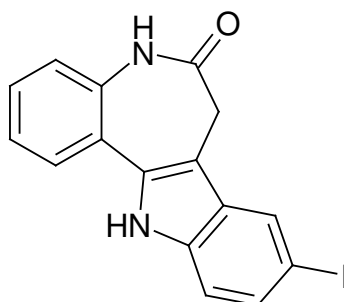


Nach AAV 1 aus 205 mg (1.0 mmol) 7-Methoxy-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17b**), 265 mg (1.33 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 120 mg (36%) eines grauen Pulvers.

Schmp.: > 330 °C (Zers.); IR (KBr): 3295 cm⁻¹ (NH), 3199cm⁻¹ (NH), 3074 cm⁻¹ (CH, arom.), 2954 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1646 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-

DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.46 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.96 (dd, 1H, J = 8.8/2.9 Hz, ArH), 7.16 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.25 - 7.28 (m, 2H, ArH), 7.37 (dd, 1H, J = 8.5/0.4 Hz, ArH), 7.59 (d, 1H, J = 1.7 Hz, ArH), 9.87 (s, 1H, NH), 11.41 (s, 1H, NH); HPLC: 99.1% bei 254 nm und 98.3% bei 280 nm, t_s = 3.53 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 40:60), λ_{\max} : 231, 320 nm; C₂₁H₂₂N₂O₂ [334.412]; Ber. C 75.42, H 6.63, N 8.38; Gef. C 74.84, H 6.86, N 8.44.

9-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (27j)

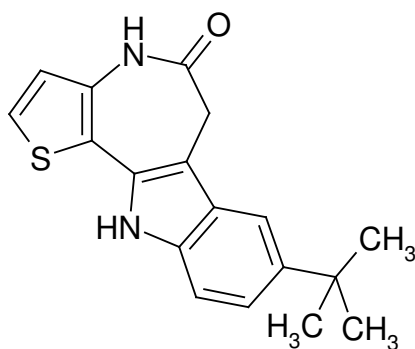


Nach AAV 1 aus 175 mg (1.0 mmol) 3,4-Dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**17c**), 304 mg (1.33 mmol) 4-Iodphenylhydrazin-Hydrochlorid und 109 mg (1.33 mmol) Natriumacetat. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 167 mg (45%) eines gelbbraunen Pulvers.

Schmp.: 265 °C (Zers.); IR (KBr): 3440 cm⁻¹ (NH), 3193 cm⁻¹ (NH), 3063 cm⁻¹ (CH, arom.), 2971 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1667 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.50 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.25 - 7.27 (m, 1H, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.30 (s, 1H, ArH), 7.38 (m, 1H, ArH), 7.42 (dd,

1H, $J = 8.5/1.7$ Hz, ArH), 7.74 (dd, 1H, $J = 7.8/1.4$ Hz, ArH), 8.07 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, ArH), 10.11 (s, 1H, NH), 11.78 (s, 1H, NH); HPLC: 99.5% bei 254 nm und 99.1% bei 280 nm, $t_s = 2.62$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 50:50), λ_{\max} : 236, 320 nm; C₁₆H₁₁IN₂O [374.176]; Ber. C 51.36, H 2.96, N 7.49; Gef. C 51.63, H 3.09, N 6.90.

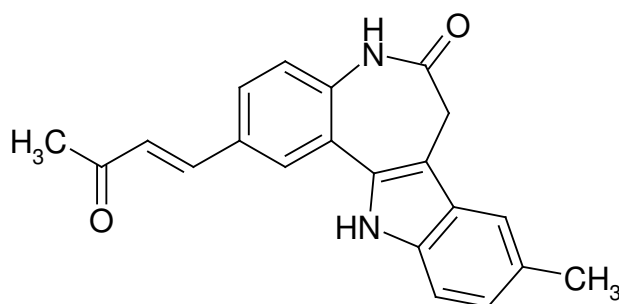
8-*tert*-Butyl-6,11-dihydrothieno[3',2':2,3]azepino[4,5-*b*]indol-5(4*H*)-on (28)



181 mg (1 mmol) 6,7-Dihydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepin-5,8-dion (**17c**), 267 mg (1.33 mmol) 1-(4-*tert*-Butylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid und 111 mg (1.33 mmol) Natriumacetat werden in 10 ml Eisessig suspendiert und bei 70 °C gerührt. Nach einer Stunde werden 0.1 ml konz. Schwefelsäure hinzugegeben und der Ansatz eine weitere Stunde bei 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz in 20 ml 5%ige Natriumacetat-Lösung gegossen und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser gewaschen und aus einer Mischung von Ethanol und Toluol (1:1) umkristallisiert, wobei 81 mg (26%) gelbgrüne Kristalle erhalten werden.

Schmp.: 315 °C (Zers.); IR (KBr): 3198 cm^{-1} (NH), 3084 cm^{-1} (CH, arom.), 2960 cm^{-1} (CH, aliph.), 1646 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.53 (s, 2H, Azepin CH_2), 6.93 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, Thienyl-H), 7.23 (dd, 1H, $J = 8.6/1.8$ Hz ArH), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.5/0.6$ Hz, ArH), 7.56 – 7.57 (m, 2H, Überlappung eines s eines ArH mit dem d eines Thienyl-H), 10.32 (s, 1H, NH), 11.35 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 32.2 (Azepin CH_2), 110.9, 113.2, 120.2, 123.1, 124.5 (tert. C), 34.3, 105.2, 116.8, 128.2, 128.9, 134.2, 136.0, 141.7, 168.7 (quart. C); HPLC: 98.2% bei 254 nm und 99.2% bei 280 nm, $t_s = 3.20$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 328 nm; $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ [310.414]; Ber. C 69.65, H 5.84, N 9.02, S 10.33; Gef. C 69.86, H 5.91, N 8.86, S 9.99.

9-Methyl-2-[(1*E*)-3-oxo-1-butenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (30a)

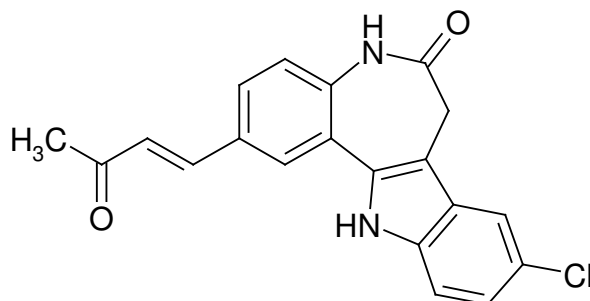


Nach AAV 2 aus 97 mg (0.25 mmol) 2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27a**), 0.2 ml (173 mg, 2.5 mmol) Methylvinylketon, 11 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat und 13 mg (0.05 mmol)

Triphenylphosphin in 7.5 ml DMF. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 34 mg (41%) eines gelborangen Pulvers.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3310 cm^{-1} (NH), 3191 cm^{-1} (NH), 3043 cm^{-1} (CH, arom.), 2959 cm^{-1} (CH, aliph.), 1673 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.53 (s, 2H, Azepin CH_2), 6.88 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz, (C=O) $\text{CH}=\text{C}$), 7.02 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.45 (s, 1H, ArH), 7.64 - 7.69 (m, 2H, ArH und (C=O) $\text{C}=\text{CH}$), 8.09 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz, ArH), 10.27 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 21.2, 27.2 (CH_3), 31.7 (Azepin CH_2), 111.1, 117.5, 122.5, 123.0, 124.0, 126.7, 127.9, 142.4 (tert. C), 107.1, 126.7, 126.8, 127.8, 129.6, 131.9, 135.9, 136.9, 171.2, 197.9 (quart. C); HPLC: 95.5% bei 254 nm und 97.4% bei 280 nm, $t_s = 5.15$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 312 nm; $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ [330.380]; Ber. C 76.34, H 5.49, N 8.48, Gef. C 75.47, H 5.46, N 7.82; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 330.1368$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 330.1357$.

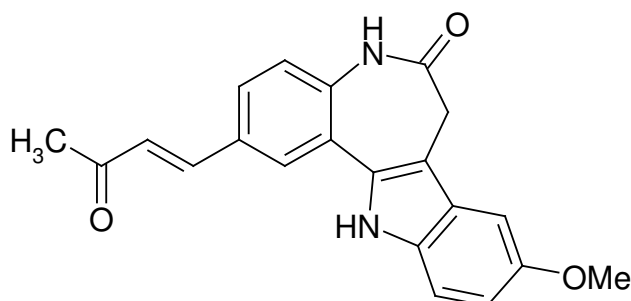
9-Chlor-2-[(1*E*)-3-oxo-1-butenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (30b)



Nach AAV 2 aus 102 mg (0.25 mmol) 9-Chlor-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27b**) und 0.2 ml (173 mg, 2.5 mmol) Methylvinylketon, 11 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat und 13 mg (0.05 mmol) Triphenylphosphin in 7.5 ml DMF. Umkristallisation aus einem Gemisch aus 2 Teilen Ethanol und 1 Teil Toluol ergibt 67 mg (76%) eines hellgelben Pulvers.

Schmp.: > 330 °C (Zers.); IR (KBr): 3273 cm⁻¹ (NH), 3193 cm⁻¹ (NH), 3058 cm⁻¹ (CH, arom.), 2967 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1665 cm⁻¹, 1639 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.36 (s, 3H, CH₃), 3.59 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.88 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, (C=O)CH=C), 7.19 (dd, 1H, *J* = 8.9/2.0 Hz, ArH), 7.29 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.67 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, (C=O)C=CH), 7.72 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.2 Hz, ArH), 7.79 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 8.10 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.83 (s, 1H, NH); HPLC: 99.2% bei 254 nm und 99.6% bei 280 nm, *t*_s = 2.54 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{max}: 313, 224 nm; C₂₀H₁₅ClN₂O₂ [350.798]; Ber. C 68.48, H 4.31, N 7.99; Gef. C 67.44, H 4.58, N 7.36; HRMS (EI) (*m/z*): Ber. [M]⁺ = 350.0822; Gef. [M]⁺ = 350.0816.

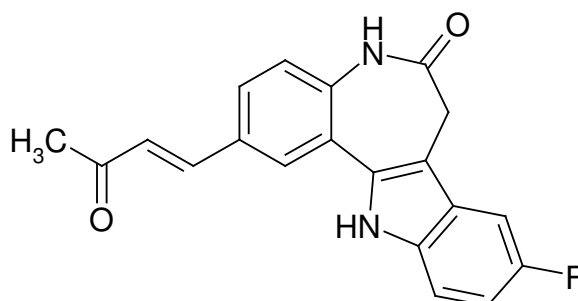
9-Methoxy-2-[(1*E*)-3-oxo-1-butenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (30c)



Nach AAV 2 aus 202 mg (0.5 mmol) 2-Iod-9-methoxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27c**), 0.4 ml (346 mg, 5 mmol) Methylvinylketon, 11 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat und 13 mg (0.05 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml DMF. Umkristallisation aus Methanol ergibt 64 mg (37%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3299 cm⁻¹ (NH), 3185 cm⁻¹ (NH), 3083 cm⁻¹ (CH, arom.), 2954 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1673 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.83 (dd, 1H, *J* = 8.8/2.4 Hz, ArH), 6.87 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, (C=O)CH=C), 7.19 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, ArH), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.64 - 7.69 (m, 2H, ArH und (C=O)C=CH), 8.08 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 10.26 (s, 1H, NH), 11.44 (s, 1H, NH); HPLC: 95.6% bei 254 nm und 97.3% bei 280 nm, *t*_s = 4.30 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 20:80), λ_{max}: 313 nm; C₂₁H₁₈N₂O₃ [346.379]; Ber. C 72.82, H 5.24, N 8.09; Gef. C 71.52, H 5.34, N 7.86; HRMS (EI) (*m/z*): Ber. [M]⁺ = 346.1317; Gef. [M]⁺ = 346.1317.

9-Fluor-2-[(1*E*)-3-oxo-1-butenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (30d)

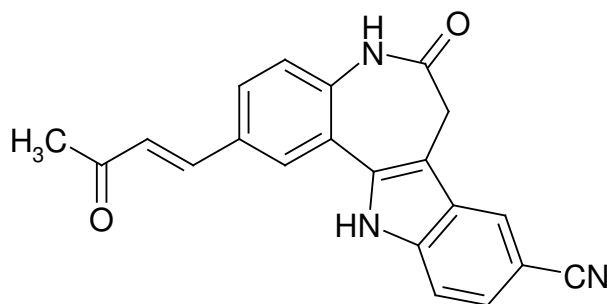


Nach AAV 2 aus 118 mg (0.3 mmol) 9-Fluor-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27d**), 0.24 ml (210 mg, 3 mmol) Methylvinylketon, 14 mg (0.06 mmol) Palladium(II)acetat und 16 mg (0.06 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml DMF. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 40 mg (39%) eines braunorangen Pulvers.

Schmp.: 319 °C (Zers.); IR (KBr): 3221 cm^{-1} (NH), 3101 cm^{-1} (NH), 2960 cm^{-1} (CH, aliph.), 1661 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.57 (s, 2H, Azepin CH_2), 6.88 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz, (C=O)CH=C), 7.03 ("dt", 1H, $J = 9.3/2.5$ Hz, ArH), 7.29 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.8/4.5$ Hz, ArH), 7.51 (dd, 1H, $J = 9.9/2.5$ Hz, ArH), 7.67 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz, (C=O)C=CH), 7.72 (dd, 1H, $J = 8.5/1.9$ Hz, ArH), 8.10 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.72 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.2 (CH_3), 31.6 (Azepin CH_2), 103.0 (d, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 23.9$ Hz), 110.5 (d, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 26.6$ Hz), 112.4 (d, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 9.5$ Hz), 122.6, 126.9, 127.0, 128.3, 142.3 (tert. C), 107.8 (d, $^4J_{\text{C},\text{F}} = 4.9$ Hz), 122.6, 126.7, 126.8, 129.7, 134.0 (d, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 22.4$ Hz), 137.1, 157.1 (d, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 232.3$ Hz), 171.2, 197.9 (quart. C); HPLC: 98.6% bei 254 nm und

99.2% bei 280 nm, $t_s = 3.94$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 35:65), λ_{\max} : 311 nm; C₂₀H₁₅FN₂O₂ [334.344]; Ber. C 71.85, H 4.52, N 8.38; Gef. C 69.56, H 4.46, N 7.43; HRMS (EI) (m/z): Ber. [M]⁺ = 334.1118; Gef. [M]⁺ = 334.1116.

6-Oxo-2-[(1*E*)-3-oxo-1-butenyl]-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-9-carbonitril (**30e**)

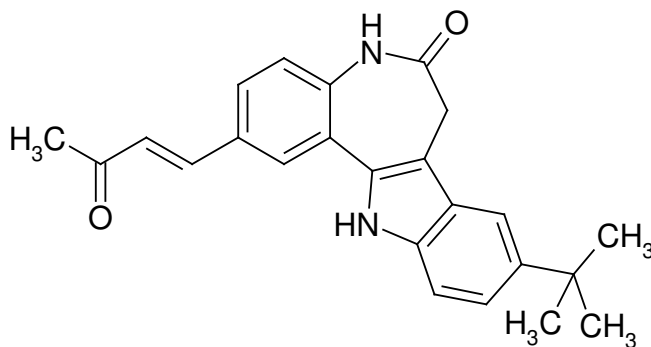


Nach AAV 2 aus 120 mg (0.3 mmol) 2-Iod-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-9-carbonitril (**27e**), 0.24 ml (210 mg, 3 mmol) Methylvinylketon, 14 mg (0.06 mmol) Palladium(II)acetat und 16 mg (0.06 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml DMF. Umkristallisation aus Isopropanol ergibt 41 mg (40%) eines gelbbraunen Pulvers.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3192 cm⁻¹ (NH), 3057 cm⁻¹ (CH, arom.), 2968 cm⁻¹ (CH, aliph.), 2221 cm⁻¹ (C≡N), 1686 cm⁻¹, 1661 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.89 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz, (C=O)CH=C), 7.31 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.53 (dd, 1H, $J = 8.5/1.5$ Hz, ArH), 7.61 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.67 (d,

^1H , $J = 16.3$ Hz, $(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{CH}$), 7.75 (dd, 1H, $J = 8.5/1.9$ Hz, ArH), 8.13 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 8.35 (s, 1H, ArH), 10.38 (s, 1H, NH), 12.23 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 27.4 (CH_3), 31.5 (Azepin CH_2), 112.8, 122.8, 124.4, 126.5, 127.2 (2x), 129.0, 142.5 (tert. C), 101.1, 108.5, 120.8, 122.1, 125.1, 130.0, 134.6, 137.6, 139.1, 171.3, 198.2 (quart. C); HPLC: 98.0% bei 254 nm und 97.8% bei 280 nm, $t_s = 2.44$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 35:65), λ_{max} : 273, 312 nm; $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ [341.363]; Ber. C 73.89, H 4.43, N 12.31; Gef. C 71.25, H 4.45, N 11.18; HRMS (EI) (m/z) Ber. $[\text{M}]^+ = 341.1164$; Gef. $[\text{M}]^+ = 341.1157$.

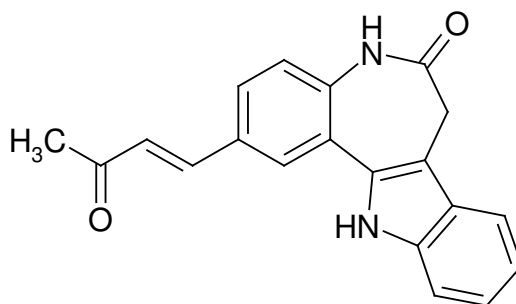
9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-oxo-1-butenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (30f)



Nach AAV 2 aus 215 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**), 0.4 ml (346 mg, 5 mmol) Methylvinylketon, 23 mg (0.1 mmol) Palladium(II)acetat und 26 mg (0.1 mmol) Triphenylphosphin in 10 ml DMF. Reinigung über Säulenchromatographie mit Ethylacetat als Fließmittel und anschließende Umkristallisation aus Ethanol ergibt 88 mg (47%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3429 cm⁻¹ (NH), 2957 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1664 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.87 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, (C=O)CH=C), 7.28 - 7.30 (m, 2H, ArH), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.61 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, ArH), 7.65 - 7.70 (m, 2H, ArH und (C=O)C=CH), 8.09 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 10.28 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.2, 31.8 (3x CH₃), 31.7 (Azepin CH₂), 111.0, 113.5, 120.7, 122.5, 126.7, 126.8, 127.9, 142.5 (tert. C), 34.4, 107.7, 123.1, 126.3, 129.7, 131.9, 135.7, 136.9, 141.7, 171.4, 198.0 (quart. C); HPLC: 99.4% bei 254 nm und 99.4% bei 280 nm, *t*_s = 4.96 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{max}: 311 nm; C₂₄H₂₄N₂O₂ [372.460]; Ber. C 77.39, H 6.49, N 7.52; Gef. C 76.00, H 6.65, N 7.19; HRMS (EI) (*m/z*): Ber. [M]⁺ = 372.1838; Gef. [M]⁺ = 372.1829.

2-[(1*E*)-3-Oxo-1-butenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on
(**30g**)

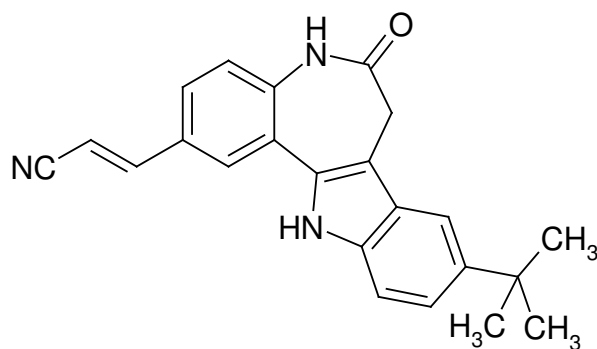


Nach AAV 2 aus 131 mg (0.35 mmol) 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]-benzazepin-6(5*H*)-on (**27g**), 0.28 ml (245 mg, 3.5 mmol) Methylvinylketon,

16 mg (0.07 mmol) Palladium(II)acetat und 18 mg (0.07 mmol) Triphenylphosphin in 8 ml DMF. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 59 mg (54%) eines orangen Pulvers.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3306 cm^{-1} (NH), 3192 cm^{-1} (NH), 3055 cm^{-1} (CH, aliph.), 2968 cm^{-1} (CH, aliph.), 1671 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.57 (s, 2H, Azepin CH_2), 6.88 (d, 1H, $J = 16.3$ Hz, (C=O) $\text{CH}=\text{C}$), 7.01 - 7.11 (m, 1H, ArH), 7.18 - 7.22 (m, 1H, ArH), 7.29 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.46 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.65 - 7.71 (m, 3 H, ArH und (C=O) $\text{C}=\text{CH}$), 8.11 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 10.30 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 27.2 (CH_3), 31.7 (Azepin CH_2), 111.4, 118.1, 119.2, 122.4, 122.6, 126.9, 128.1, 129.7, 142.5 (tert. C), 107.6, 122.9, 126.5, 126.8, 131.9, 137.0, 137.5, 171.3, 198.0 (quart. C); HPLC: 99.5% bei 254 nm und 99.3% bei 280 nm, $t_s = 2.57$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 35:65), λ_{max} : 323 nm; $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ [316.353]; Ber. C 75.93, H 5.10, N 8.86; Gef. C 75.14, H 5.23, N 8.21; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 316.1212$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 316.1204$.

(2E)-3-(9-tert-Butyl-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)-2-propennitril (31a)

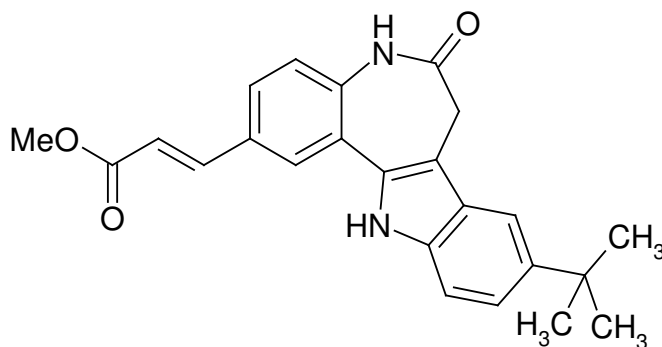


215 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**), 0.33 ml (265 mg, 5 mmol) Acrylnitril, 11 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat, 136 mg (0.05 mmol) Triphenylphosphin und 2 ml Triethylamin werden in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und 3 h bei 150 °C unter Stickstoffbegasung gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts (Überprüfung durch DC) wird der Ansatz heiß filtriert und unter Zusatz von 1.5 g Kieselgel zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird auf eine 4 cm breite Kieselgelschicht in einer Glasfritte aufgetragen und das System mit 150 ml Ethylacetat unter Anwendung von Vakuum gespült. Die gesammelte Ethylacetatphase wird zur Trockne eingedampft und der verbleibende Feststoff aus Ethanol umkristallisiert, wodurch 58 mg (32%) eines gelben Pulvers erhalten werden.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3371 cm⁻¹ (NH), 3059 cm⁻¹ (CH, arom.), 2964 cm⁻¹ (CH, aliph.), 2213 cm⁻¹ (C≡N), 1649 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CH₃), 3.57 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.46 (d, 1H, *J* = 16.6 Hz, N≡C-CH=C), 7.27 - 7.31 (m, 2H, ArH), 7.38 (d, 1H, *J* =

8.6 Hz, ArH), 7.62 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz, ArH), 7.65 (d, 1H, $J = 8.5/1.9$ Hz, ArH), 7.69 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz, $\text{N}\equiv\text{C}-\text{C}=\text{CH}$), 8.00 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 10.33 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 31.6 (Azepin CH_2), 95.9, 111.0, 113.6, 120.7, 122.5, 126.7, 126.8, 149.8 (tert. C), 34.4, 107.9, 118.9, 123.0, 126.2, 129.0, 131.8, 135.8, 137.3, 141.7, 171.4 (quart. C); HPLC: 98.4% bei 254 nm und 99.1% bei 280 nm, $t_s = 2.30$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 305 nm; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ [355.432]; Ber. C 77.72, H 5.96, N 11.82; Gef. C 77.59, H 6.05, N 11.36.

(2E)-3-(9-tert-Butyl-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)acrylsäuremethylester (31b)

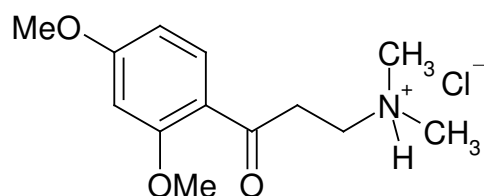


215 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**), 0.45 ml (430 mg, 5 mmol) Acrylsäuremethylester, 11 mg (0.05 mmol) Palladium(II)acetat und 2 ml Triethylamin werden in 5 ml *N,N*-Dimethylformamid suspendiert und bei 150 °C unter Stickstoffbegasung gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Edukts (30 min) wird der Ansatz heiß filtriert und unter Zusatz von 1.5 g Kieselgel zur Trockne

eingedampft. Der Rückstand wird auf eine 4 cm hohe Kieselgelschicht in einer Glasfritte aufgetragen und das System mit 150 ml Ethylacetat unter Anwendung von Vakuum gespült. Die gesammelte Ethylacetatphase wird zur Trockne eingedampft und der verbleibende Feststoff aus Ethanol umkristallisiert, wodurch 378 mg (19%) gelbe Kristalle erhalten werden.

Schmp: 305 °C (Zers.); IR (KBr): 3354 cm^{-1} (NH), 3223 cm^{-1} (NH), 3080 cm^{-1} (CH, aliph.), 2950 cm^{-1} (CH, aliph.), 1722 cm^{-1} (C=O), 1651 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.57 (s, 2H, Azepin CH_2), 2.88 (s, 3 H, OCH_3), 6.71 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{C}$), 7.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.29 (dd, 1H, $J = 8.6/1.8$ Hz, ArH), 7.38 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.61 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, ArH), 7.70 - 7.72 (m, 2H, ArH und $(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{CH}$), 8.08 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 10.32 (s, 1H, NH), 11.46 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x), 51.5 (CH_3), 31.5 (Azepin CH_2), 110.9, 113.5, 117.1, 120.6, 122.4, 126.7, 127.7, 143.7 (tert. C), 34.3, 107.6, 122.9, 126.3, 129.2, 131.8, 135.6, 136.8, 141.5, 166.6, 171.3 (quart. C); HPLC: 98.6% bei 254 nm und 99.2% bei 280 nm, $t_s = 3.08$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 305 nm; $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ [388.459]; Ber. C 74.21, H 6.23, N 7.21; Gef. C 73.87, H 6.18, N 7.11.

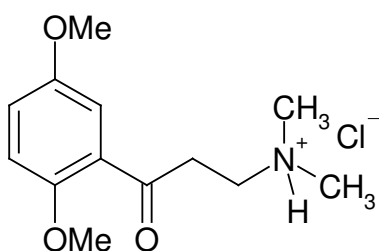
3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid
(48a)



Nach AAV 4 aus 2.25 g (12.5 mmol) 2,4-Dimethoxyacetophenon. Man erhält 1.7 g (47%) eines hygroskopischen weißorangen Feststoffs.

Schmp.: 136 °C (Lit.²⁰⁶: 139-140 °C).

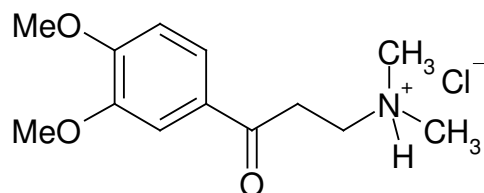
3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid
(48b)



Nach AAV 4 aus 2.56 ml (2.25 g, 12.5 mmol) 2,5-Dimethoxyacetophenon. Man erhält 1.1 g (31%) eines gelbweißen Feststoffs.

Schmp.: 141 °C (Lit.²⁰⁷: 145-147 °C).

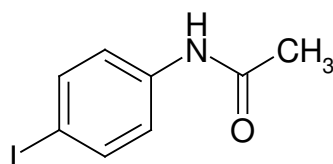
3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid
(48c)



Nach AAV 4 aus 2.25 g (12.5 mmol) 3,4-Dimethoxyacetophenon. Man erhält 1.7 g (36%) weiße Kristalle.

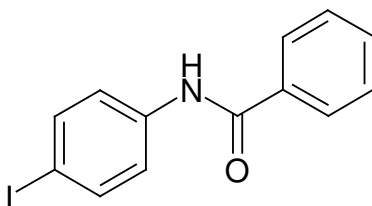
Schmp.: 180 °C (Lit.¹⁶⁸: 181-182 °C).

N-(4-Iodphenyl)acetamid (54a)



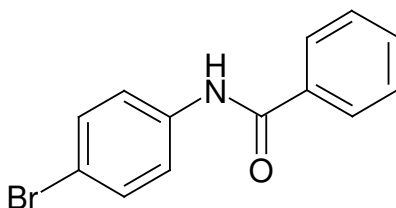
18 mmol (1.73 ml) Essigsäureanhydrid werden tropfenweise zu einer Lösung von 6 mmol (1.314 g) 4-Iodanilin und 18 mmol (2.5 ml) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan hinzugefügt. Der Ansatz wird 30 min zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird in 3 ml heißem Dichlormethan suspendiert. Durch Vakuumfiltration und anschließende Umkristallisation des Rückstands aus Ethanol werden 950 mg (61%) weiße Kristalle gewonnen.

Schmp.: 180 °C (Lit.²⁰⁸: 179-180 °C).

N-(4-Iodphenyl)benzamid (54b)

Nach AAV 3 aus 10 mmol (2.2 g) 4-Iodanilin und 30 mmol (6.8 g) Benzoessäureanhydrid. Reaktionsdauer: 4 h. Man erhält 2.5 g (79%) weiße Kristalle.

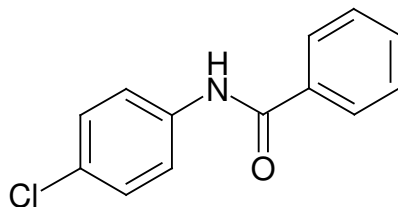
Schmp.: 218 °C (Lit.²⁰⁹: 222 °C).

N-(4-Bromphenyl)benzamid (54c)

Nach AAV 3 aus 10 mmol (1.72 g) 4-Bromanilin und 30 mmol (6.8 g) Benzoessäureanhydrid. Reaktionsdauer: 4.5 h. Man erhält 2.3 g (83%) weiße Kristalle.

Schmp.: 203-205 °C (Lit.²¹⁰: 203-204 °C).

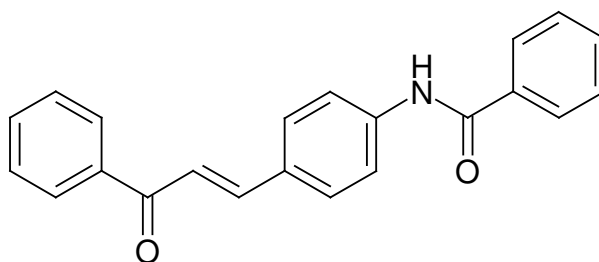
N-(4-Chlorphenyl)benzamid (54d)



Nach AAV 3 aus 10 mmol (1.28 g) 4-Chloranilin und 30 mmol (6.8 g) Benzoesäureanhydrid. Reaktionsdauer: 4.5 h. Man erhält 2.3 g (83%) weiße Kristalle.

Schmp.: 192 °C (Lit.²¹⁰: 192-193 °C).

N-{4-[(1E)-3-Oxo-3-phenyl-1-propenyl]phenyl}benzamid (58a)



Zur Erstellung einer allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von Chalkonen (AAV 5) durch Heck-Reaktion unter Verwendung von Keton-

Mannichbasen wurde eine Reaktionsoptimierung anhand der Synthese zu **58a** durchgeführt.

Im Folgenden ist die allgemeine Durchführung der Reaktion beschrieben, die allen Variationen zugrunde lag:

1 mmol 4-(Halogenphenyl)benzamid (I-Ar: **54b**; Br-Ar: **54c**), die angegebene Menge des jeweiligen Mannichbase-Hydrochlorids (A: *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid, B: *N,N,N*-Trimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumiodid), die angegebene Menge und Art des Palladiumkatalysators und des Liganden werden zusammen mit der Base in DMF suspendiert und bei der angegebenen Temperatur gerührt (P: im Parallelsynthesereaktor ohne Stickstoffbegasung; K: im 50 ml-Dreihalskolben unter Stickstoffbegasung). Nach 30 min wird das Gemisch heiß filtriert. Zu dem Filtrat werden 1.5 g Kieselgel hinzugegeben und die Suspension am Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird entweder durch konventionelle Säulenchromatographie (C: Kieselgelsäule mit 15 cm Säulenbett, Elutionsmittel Ethylacetat) gereinigt oder auf einer 5 cm dicken Kieselgelschicht (= KF) bzw. Celite®-Schicht (= Celite) in einer Glasfritte gleichmäßig verteilt und dieses System mit 200 ml Ethylacetat unter Vakuum gespült. Die Ethylacetatphase wird einrotiert und der verbleibende Feststoff aus Ethanol umkristallisiert.

Einen Überblick über die durchgeführten Versuche gibt Tabelle 5-1.

Tabelle 5-1: Überblick über die variierten Reaktionsbedingungen für die Synthese von **58a** (Erläuterung der Abkürzungen siehe Text)

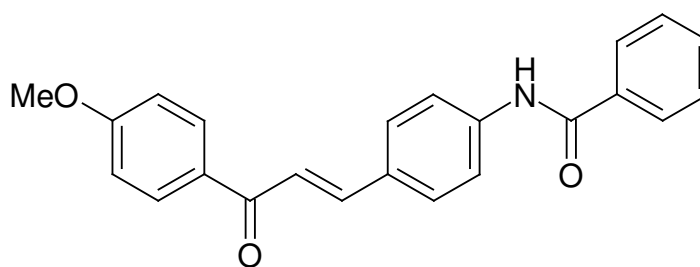
Nr	Hal-aromat	Mannichbase	Katalysator/ Menge	Ligand/ Menge	Base	Temperatur	Reaktor	DMF-Menge	Reinigung	Ausbeute
1	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	144 mg (44%)
2	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.05 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	121 mg (37%)
3	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.1 mmol DABCO	2.2 mmol K ₂ CO ₃	140 °C	P	5 ml	KF	154 mg (47%)
4	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol [PH ₃ P]PdCl ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	69 mg (21%)
5	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd[Ph ₃ P] ₄	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	43 mg (13%)
6	I-Ar	1.1 mmol A	0.25 mmol Pd ₂ (dba) ₃	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	164 mg (50%)
7	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol PdCl ₂ dppf ₂ :CH ₂ CL ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	212 mg (37%)
8	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	150 °C	K	10 ml	C	115 mg (35%)
9	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.05 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	Celite	105 mg (32%)
10	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.05 mmol TPP	2ml Et ₃ N	150 °C	K	12 ml	C	124 mg (38%)
11	I-Ar	1.1 mmol A	0.1 mmol Pd(OAc) ₂	0.1 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	36 mg (11%)
12	I-Ar	1.1 mmol A	0.1 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	141 mg (43%)
13	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.1 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	95 mg (29%)
14	I-Ar	1.1 mmol A	0.025 mmol Pd(OAc) ₂	0.025 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	110 mg (34%)
15	I-Ar	1.1 mmol A	0.025 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	126 mg (38%)
16	I-Ar	1.1 mmol A	0.0125 mmol Pd(OAc) ₂	0.0125 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	83 mg (25%)
17	I-Ar	1.1 mmol A	0.0125 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	132 mg (40%)
18	I-Ar	1.5 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	124 mg (38%)
19	I-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	180 °C	P	5 ml	KF	154 mg (47%)
20	I-Ar	1.1 mmol B	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	176 mg (54%)
21	I-Ar	1.1 mmol B	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	0.05 mmol TPP	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	141 mg (43%)
22	Br-Ar	1.1 mmol A	0.05 mmol Pd(OAc) ₂	-	2ml Et ₃ N	140 °C	P	5 ml	KF	99 mg (30%)

Die analytischen Daten des bei unterschiedlichen Reaktionsparametern erhaltenen Produkts **58a** stimmten jeweils mit den Literaturangaben überein.

Exemplarisch sind im Folgenden die Daten für das nach Tabelleneintrag Nr.1 (Grundlage für AAV 5) erhaltene Produkt aufgeführt.

Hellgelbe Kristalle; Schmp.: 188 °C (Lit.²¹¹: 187-188 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 7.51 – 7.70 (m, 6H, ArH), 7.73 (d, 1H, J = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 7.89 (d, 1H, J = 15.7, (C=O)C=CH) 7.91 (s, 4H, ArH), 7.96 – 7.99 (m, 2H, ArH), 8.14 – 8.17 (m, 2H, ArH), 10.48 (s, 1H, NH); HPLC: 96.6% bei 254 nm und 96.5% bei 280 nm, t_s = 2.18 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{\max} : 356 nm.

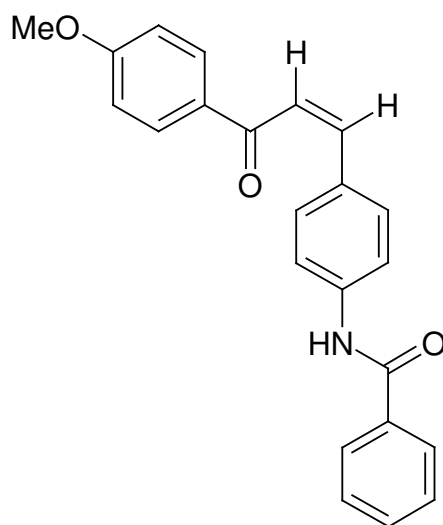
N-{4-[(1*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58b**)



Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 268 mg (1.1 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 101 mg (29%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 200 °C (Lit.²¹¹: 199-201 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz):
δ (ppm) = 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.08 – 7.11 (m, 2H, ArH), 7.54 – 7.57 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.69 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 7.89 (d, 1H, *J* = 15.7, (C=O)C=CH), 7.90 (s, 4H, ArH), 7.97 – 7.99 (m, 2H, ArH), 8.16 – 8.18 (m, 2H, ArH), 10.46 (s, 1H, NH); HPLC: 99.3% bei 254 nm und 97.4% bei 280 nm, *t*_s = 1.62 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{max}: 347 nm.

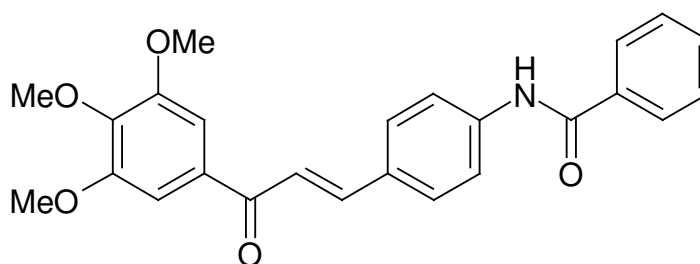
N-{4-[(1*Z*)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}benzamid
(**58bNP**)



Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt der Synthese zu **58b** während des Umkristallisierens bei der Heißfiltration als unlöslicher weißer Feststoff auf dem Papierfilter aufgefangen. Ausbeute: 12 mg.

Schmp.: 295 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600 MHz): δ (ppm) = 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.92 – 6.95 (m, 2H, ArH, Teil eines $\text{AA}'\text{XX}'$ -Systems), 7.27 – 7.29 (m, 2H, ArH),), 7.48 – 7.58 (m, 5H, ArH), 7.83 – 7.86 (m, 2H, ArH, Teil eines $\text{AA}'\text{XX}'$ -Systems), 7.88 – 7.90 (m, 2H, ArH), 10.08 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 55.4 (OCH_3), 41.1, 49.4, 113.6 (2x), 119.6 (2x), 127.5 (2x), 128.2 (2x), 128.3 (2x), 130.5 (2x), 131.4 (tert. C), 29.2, 134.7, 134.8, 137.4, 162.8, 165.2, 196.6 (quart. C); HPLC: 96.1% bei 254 nm und 96.1% bei 280 nm, t_s = 3.93 min, t_m = 1.03 min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 277 nm; $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [357.402]; MS (EI): m/z (%) 105 (100), 357 (50) $[\text{M}]^+$.

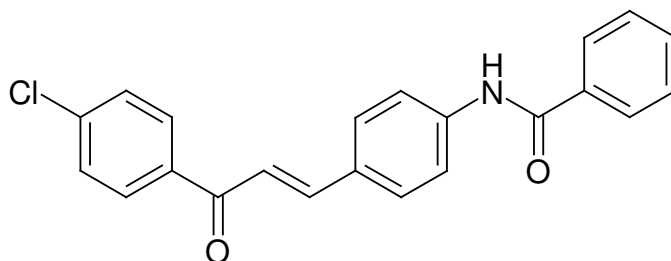
N-{4-[(1*E*)-3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}benzamid
(58c)



Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 334 mg (1.1 mmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 154 mg (54%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 121 °C; IR (KBr): 3342 cm⁻¹ (NH), 2945 cm⁻¹, 2833 cm⁻¹, 1656 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 6H, OCH₃), 7.44 (s, 2H, ArH), 7.54 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.74 (d, 1H, *J* = 15.7, (C=O)CH=C), 7.90 (d, 1H, *J* = 15.7, (C=O)C=CH), 7.93 (s, 4H, ArH), 7.97 – 7.99 (m, 2H, ArH), 10.48 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 56.2, 60.2 (2x) (OCH₃), 48.6, 106.1, 120.0 (2x), 120.3, 127.7 (2x), 128.4 (2x), 129.7 (2x), 131.7, 143.6 (tert. C), 56.0, 129.9, 133.1, 134.7, 141.4, 141.9, 152.9 (quart. C), 165.8, 187.7 (C=O); HPLC: 97.8% bei 254 nm und 95.5% bei 280 nm, *t*_s = 4.94 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 55:45), λ_{max}: 352 nm; C₂₅H₂₃NO₅ [417.454]: Ber. C 71.93, H 5.55, N 3.36; Gef. C 71.48 H 5.41 N 3.38.

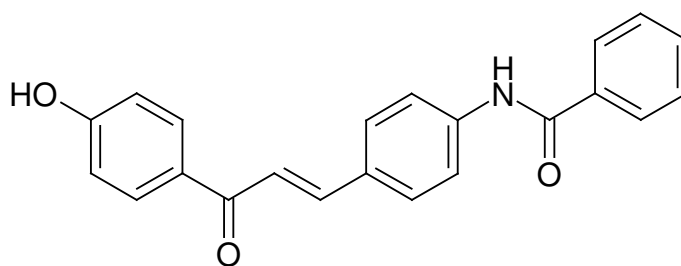
N-{4-[(1*E*)-3-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58d**)



Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 273 mg (1.1 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 135 mg (37%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 198 °C; IR (KBr): 3271 cm^{-1} (NH), 3084 cm^{-1} , 3059 cm^{-1} , 3035 cm^{-1} (CH, arom.), 1658 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 7.54 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.63 (m, 1H, ArH), 7.64 – 7.67 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-System), 7.76 (d, 1H, J = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 7.88 (d, 1H, J = 15.7 Hz, (C=O)C=CH), 7.92 (s, 4 H, ArH), 7.97 – 8.00 (m, 2H, ArH), 8.17 – 8.20 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-System), 10.49 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 120.05 (2x), 120.13, 127.7 (2x), 128.4 (2x), 128.8 (2x), 129.8 (2x), 130.3 (2x), 131.8, 144.2 (tert. C), 134.7, 136.4, 137.9, 141.6, 165.8, 187.9 (quart. C, ein Signal nicht detektiert) ; HPLC: 96.9% bei 254 nm und 97.4% bei 280 nm, t_s = 5.11 min, t_m = 1.03 min (ACN/ H_2O 40:60), λ_{max} : 351, 271 nm; $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ [361.821]; Ber. C 73.03, H 4.46, N 3.87; Gef. C 72.74 H 4.51 N 3.73.

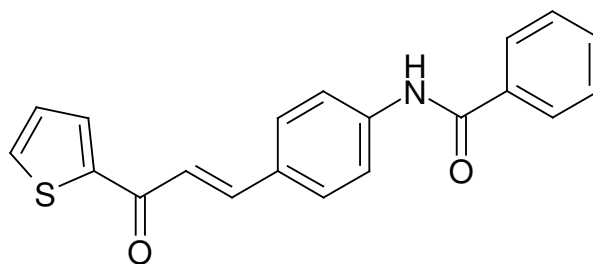
N-{4-[(1*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58e**)



Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 253 mg (1.1 mmol) 3-(4-Hydroxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 102 mg (30%) eines gelben Pulvers .

Schmp.: 268 °C; IR (KBr): 3281 cm^{-1} , 3215 cm^{-1} (OH und NH), 1648 cm^{-1} (C=O), 1605 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 6.90 – 6.93 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.54 – 7.57 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.60 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.68 (d, 1H, $J = 15.5$, (C=O)CH=C), 7.84 – 7.92 (m, 5 H, Überlagerung des Signals für 4 ArH und dem Signal für 1H des (C=O)C=CH), 7.97 – 8.00 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 8.06 – 8.10 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 10.42 (s, 1H, NH oder OH), 10.46 (s, 1H, NH oder OH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 115.4 (2x), 120.1 (2x), 120.6, 127.7 (2x), 128.4 (2x), 129.4 (2x), 131.1 (2x), 131.8, 142.4 (tert. C), 129.3, 130.1, 134.7, 141.2, 162.1, 165.1, 187.1 (quart. C); HPLC: 98.5% bei 254 nm und 97.6% bei 280 nm, $t_s = 7.27$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 40:60), λ_{max} : 233, 350 nm; $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [343.375]; Ber. C 76.95, H 4.99, N 4.08; Gef. C 76.23, H 4.88, N 3.99.

N-{4-[(1*E*)-3-Oxo-3-(2-thienyl)-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58f**)

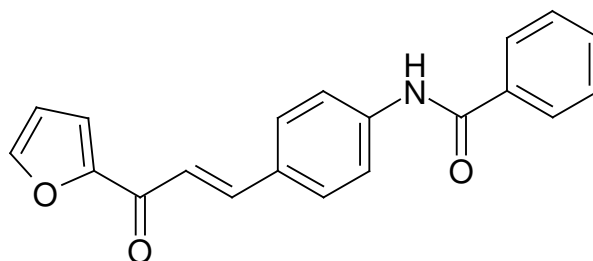


Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 242 mg (1.1 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-(2-thienyl)-1-propan-

aminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 156 mg (65%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 215 °C (Lit.¹⁷³: 215-216 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 7.32 – 7.34 (m, 1H, ArH), 7.54 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.61 – 7.64 (m, 1H, ArH), 7.72 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 7.83 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)C=CH), 7.89 – 7.94 (m, 4H, ArH), 7.97 – 7.99 (m, 2H, ArH), 8.06 (dd, 1H, *J* = 4.9/0.7 Hz, ArH), 8.33 (dd, 1H, *J* = 3.8/1.0 Hz, ArH), 10.48 (s, 1H, NH); HPLC: 99.6% bei 254 nm und 99.5% bei 280 nm, *t*_s = 2.16 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 40:60), λ_{max}: 347 nm.

N-{4-[(1*E*)-3-(2-Furyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58g**)

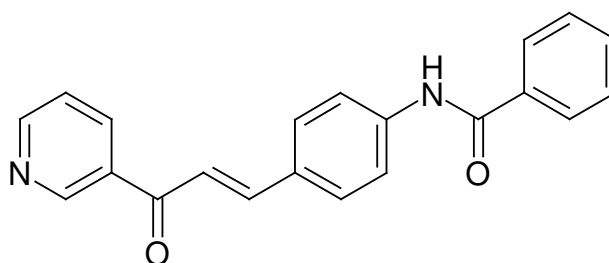


Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 224 mg (1.1 mmol) 3-(2-Furyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 128 mg (40%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 215 °C (Lit.¹⁷³: 213-214 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 6.79 – 6.81 (m, 1H, ArH), 7.54 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.67 (m,

2H, ArH und (C=O)CH=C), 7.73 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, (C=O)C=CH), 7.81 (dd, 1H, $J = 3.6/0.6$ Hz), 7.86 – 7.88 (m, 2H, ArH), 7.91 – 7.94 (m, 2H, ArH), 7.97 – 7.99 (m, 2H, ArH), 8.07 (dd, 1H, $J = 1.7/0.7$ Hz, ArH), 10.48 (s, 1H, NH); HPLC: 99.1% bei 254 nm und 98.8% bei 280 nm, $t_s = 3.08$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 25:75), λ_{\max} : 356 nm.

N-{4-[(1*E*)-3-Oxo-3-(3-pyridinyl)-1-propenyl]phenyl}benzamid (**58h**)

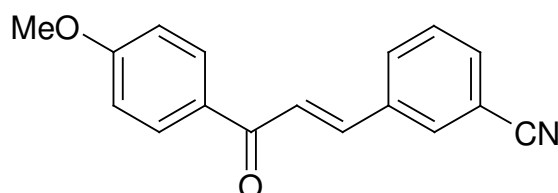


Nach AAV 5 aus 323 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)benzamid (**54b**) und 236 mg (1.1 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-(2-pyridinyl)-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 144 mg (44%) weißorange Kristalle.

Schmp.: 199 °C; IR (KBr): 3367 cm⁻¹ (NH), 3234 cm⁻¹ (NH), 3166 cm⁻¹, 3032 cm⁻¹ (CH, arom.), 1665 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 7.54 – 7.58 (m, 2H, ArH), 7.60 – 7.64 (m, 2H, ArH), 7.79 (d, 1H, $J = 15.7$, (C=O)CH=C), 7.97 – 7.99 (m, 2H, ArH), 7.92 (m, 5H, ArH und (C=O)C=CH), 8.47 (dt, 1H, $J = 7.9/2.2$, ArH), 8.84 (dd, 1H, $J = 4.8/1.7$ Hz, ArH), 9.34 (dd, 1H, $J = 2.2/0.7$ Hz, ArH), 10.49 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 120.1 (2x), 120.2, 123.9, 127.7 (2x),

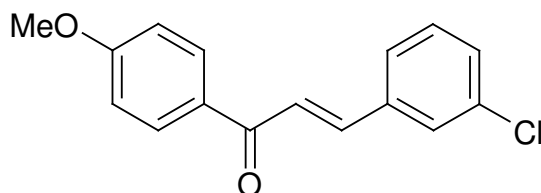
128.4 (2x), 129.9 (2x), 131.8, 135.8, 144.5, 149.6, 153.2 (tert. C), 129.6, 133.0, 134.8, 141.7, 165.8, 188.2 (quart. C); HPLC: 99.1% bei 254 nm und 98.7% bei 280 nm, $t_s = 2.00$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 45:55), λ_{\max} : 365 nm; C₂₁H₁₆N₂O₂ [328.364]: Ber. C 76.81, H 4.91, N 8.53; Gef. C 76.77 H 4.99 N 8.45.

3-[(1*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]benzonitril (**58j**)



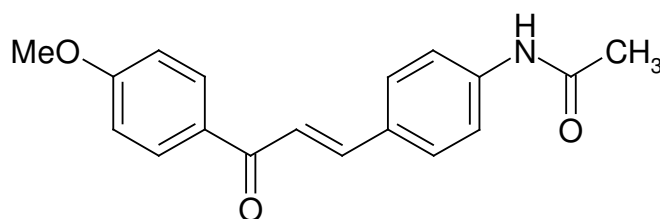
Nach AAV 5 aus 229 mg (1 mmol) 3-Iodbenzonitril und 268 mg (1.1 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 137 mg (52%) weißgelbe Kristalle.

Schmp.: 139 °C (Lit.²¹²: 141 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.08 – 7.12 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.66 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.72 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, (C=O)CH=C), 7.89 (dt, 1H, $J = 7.8/1.3$ Hz, ArH), 8.12 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, (C=O)C=CH), 8.17 – 8.22 (m, 3H, ArH und 2H eines AA'XX'-Systems), 8.48 – 8.49 (m, 1H, ArH).

(2E)-3-(3-Chlorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-on (58k)

Nach AAV 5 aus 124 μl (238 mg, 1 mmol) 1-Chlor-3-iodbenzol und 268 mg (1.1 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 72 mg (26%) eines schwach gelben Pulvers.

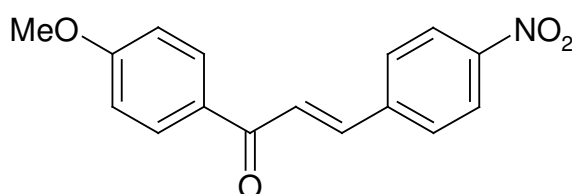
Schmp.: 98 °C (Lit.²¹³: 95 °C); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.98 (s, 3H, OCH_3), 7.08 – 7.12 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.48 – 7.50 (m, 2H, ArH), 7.69 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{C}$), 7.81 – 7.83 (m, 1H, ArH), 8.04 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz, $(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{CH}$), 8.06 – 8.08 (m, 1H, ArH), 8.19 – 8.22 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems).

N-{4-[(1E)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]phenyl}acetamid (58l)

Nach AAV 5 aus 261 mg (1 mmol) *N*-(4-Iodphenyl)acetamid (**54a**) und 268 mg (1.1 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 120 mg (41%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 188 °C (Lit.¹⁰³: 185-186 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.08 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.07 – 7.11 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.64 – 7.69 (m, 3H, ArH und (C=O)CH=C), 7.81 – 7.85 (m, 3H, ArH und (C=O)C=CH), 8.13 – 8.17 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 10.16 (s, 1H, NH); HPLC: 97.8% bei 254 nm und 96.5% bei 280 nm, t_s = 2.49 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 20:80), λ_{max}: 347 nm.

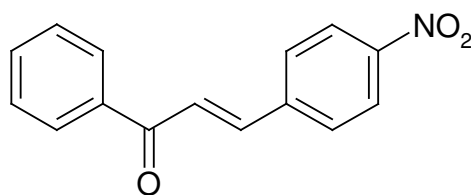
(2*E*)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-on (**58m**)



Nach AAV 5 aus 249 mg (1 mmol) 1-Iod-4-nitrobenzol und 268 mg (1.1 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 136 mg (48%) eines orangen Pulvers.

Schmp.: 166 °C (Lit.²¹¹: 167-168 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.09 – 7.13 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 7.79 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 8.13 – 8.18 (m, 3H, ArH und (C=O)C=CH), 8.19 – 8.22 (m, 2H, ArH, Teil eines AA'XX'-Systems), 8.27 – 8.30 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems); HPLC: 96.2% bei 254 nm und 97.8% bei 280 nm, *t*_s = 2.35 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 55:45), λ_{max}: 316 nm.

(2*E*)-3-(4-Nitrophenyl)-1-(4-phenyl)-2-propen-1-on (58n)



Methode A: Nach AAV 5 aus 249 mg (1 mmol) 1-Iod-4-nitrobenzol und 196 mg (1.1 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 65 mg (26%) eines orangefarbenen Pulvers.

Schmp.: 163 °C (Lit.²¹⁴: 164 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 7.58 – 7.62 (m, 2H, ArH), 7.69 – 7.73 (m, 1H, ArH), 7.84 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 8.15 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)C=CH), 8.18 – 8.22 (m, 4H, ArH), 8.28 – 8.32 (m, 2H, ArH); HPLC: 95.9% bei 254 nm und 99.5% bei 280 nm, *t*_s = 2.25 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{max}: 309 nm.

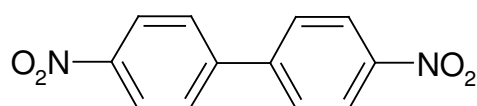
Methode B: Nach AAV 5 aus 202 mg (1 mmol) 1-Brom-4-nitrobenzol anstatt des Iodaromaten und 196 mg (1.1 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 62 mg (22%) eines orangefarbenen Pulvers.

Schmp.: 162 °C (Lit.²¹⁴: 164 °C).

Methode C: Nach AAV 5 aus 158 mg (1 mmol) 1-Chlor-4-nitrobenzol anstatt des Iodaromaten und 196 mg (1.1 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 53 mg (19%) eines orangefarbenen Pulvers.

Schmp.: 164 °C (Lit.²¹⁴: 164 °C).

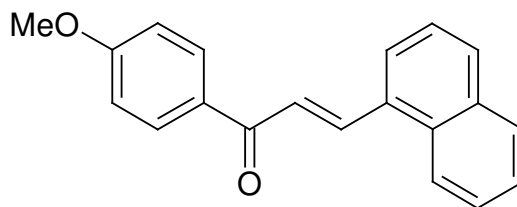
4,4'-Dinitrobiphenyl (58nNP)



Diese Verbindung wurde als Nebenprodukt bei der Synthese zu **58n** (Methode A) während des Umkristallisierens abgetrennt und konnte nach Vergleich der analytischen Daten mit Angaben in der Literatur (Tabelle 5-2) als 4,4'-Dinitrobiphenyl identifiziert werden.

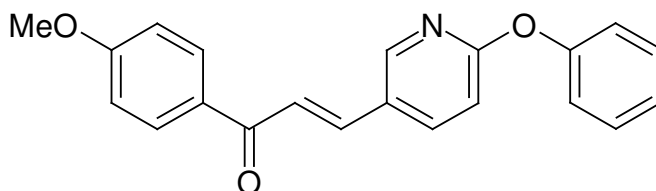
Tabelle 5-2: Vergleich der analytischen Daten für **58nNP** und 4,4'-Dinitrobiphenyl

Analysemmethode	Gefunden für 58nNP	4,4'-Dinitrobiphenyl
Schmelzpunkt	237 °C	240 °C ²¹⁵
M/z	244	244
CHN	C 59.59% H 3.19% N 10.75%	berechnet: C 59.02% H 3.30% N 11.47%
UV/VIS-Spektrum	Min.: 240nm Max.: 315 nm [in ACN/Wasser 60/40]	Min.: 245nm Max.: 309 nm [in EtOH] ²¹⁶
IR-Spektrum [cm ⁻¹ , KBr]	3100, 1598, 1510, 1475, 1380, 1342, 1107, 840, 839, 737	<ul style="list-style-type: none"> • 3088, 1517, 1344, 852²¹⁷ • 3111, 1598, 1513, 1343²¹⁸ • 2900, 1610, 1520, 1475, 1380, 1350, 1115, 1110, 850, 840, 740²¹⁹
¹ H-NMR	[400 MHz, CDCl ₃] δ (ppm) = 7.79 (d, 4H, <i>J</i> = 8.9 Hz), 8.37 (d, 4H, <i>J</i> = 8.9 Hz)	[500MHz, CDCl ₃] δ (ppm) = 7.79 (d, 4H, <i>J</i> = 9.1 Hz), 8.36 (d, 4H, <i>J</i> = 9.1 Hz) ^{218, 219}
¹³ C-NMR	[100,6 MHz, D ₆ -DMSO] δ (ppm) = 124.2, 128.6, 144.9, 148.4	[125 MHz, CDCl ₃] δ (ppm) = 124.7, 128.7, 145.3, 148.4 ²¹⁸

(2E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(1-naphthyl)-2-propen-1-on (58o)

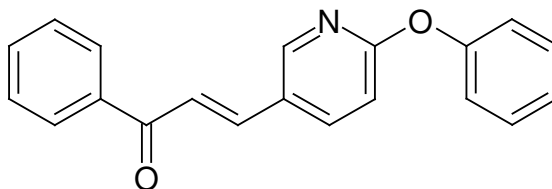
Nach AAV 5 aus 146 μ l (254 mg, 1 mmol) 1-Iodnaphthalin und 268 mg (1.1 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 148 mg (45%) braunorangefarbene Kristalle.

Schmp.: 81 °C; IR (KBr): 3026 cm^{-1} , 2964 cm^{-1} , 2829 cm^{-1} , 1654 cm^{-1} (C=O), 1604 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.10 – 7.14 (m, 2H, Teil des $\text{AA}'\text{XX}'$ -Systems), 7.59 - 7.68 (m, 3H, ArH), 8.00 – 8.04 (m, 2H, ArH und $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{C}$), 8.06 (d, 1H, J = 8.09 Hz, ArH), 8.20 – 8.24 (m, 2H, ArH, Teil des $\text{AA}'\text{XX}'$ -Systems), 8.25 (s, 1H, ArH), 8.29 (d, 1H, J = 8.59 Hz, ArH), 8.55 (d, 1H, J = 15.5 Hz, $(\text{C}=\text{O})\text{C}=\text{CH}$); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.5 (OCH_3), 114.1 (2x), 122.9, 124.5, 125.5, 125.6, 126.2, 127.1, 128.7, 130.6, 131.0 (2x), 139.0 (tert. C), 130.4, 131.2, 131.4, 133.3, 163.3, 187.3 (quart. C); HPLC: 98.4% bei 254 nm und 95.3% bei 280 nm, t_s = 6.30 min, t_m = 1.03 min (ACN/ H_2O 55:45), λ_{max} : 351, 260 nm; $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ [288.340]; Ber. C 83.31, H 5.59; Gef. C 83.56 H 5.51.

(2E)-1-(4-Methoxyphenyl)-3-(6-phenoxy-3-pyridinyl)-2-propen-1-on (58p)

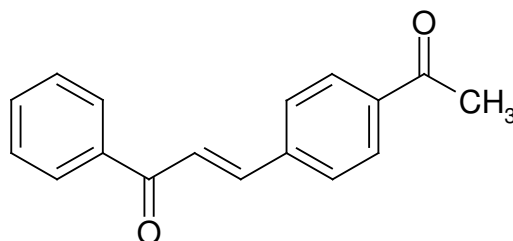
Nach AAV 5 aus 297 mg (1 mmol) 5-Iod-2-phenoxy-pyridin und 268 mg (1.1 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminium-chlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Toluol (1+1 Teile) erhält man 148 mg (45%) weißorangerot gefärbte Kristalle.

Schmp.: 134 °C; IR (KBr): 3428 cm⁻¹ (NH), 1655 cm⁻¹ (C=O), 1604 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.08 – 7.12 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.14 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, ArH), 7.17 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.23 – 7.28 (m, 1H, ArH), 7.42 – 7.48 (m, 2H, ArH), 7.72 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz, (C=O)CH=C), 7.97 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz, (C=O)C=CH), 8.15 – 8.19 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 8.48 (dd, 1H, *J* = 8,7/2,5, ArH), 8.56 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, ArH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 55.5 (OCH₃), 111.6, 114.0 (2x), 121.3 (2x), 122.1, 124.8, 129.7 (2x), 130.9 (2x), 138.8, 139.2, 149.2 (tert. arom. C), 126.3, 130.3, 153.4, 163.3, 164.0, 187.1 (quart. C); HPLC: 95.8% bei 254 nm und 97.5% bei 280 nm, *t*_s = 4.19 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 45:55), λ_{max}: 324 nm; C₂₁H₁₇NO₃ [331.365]: Ber. C 76.12, H 5.17, N 4.23; Gef. C 75.89 H 5.24 N 3.95.

(2E)-3-(5-Phenoxy-2-pyridinyl)-1-phenyl-2-propen-1-on (58q)

Nach AAV 5 aus 208 mg (0.7 mmol) 5-Iod-2-phenoxy-pyridin und 164 mg (0.77 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Toluol (1+1 Teile) erhält man 51 mg (24%) gelbe Kristalle.

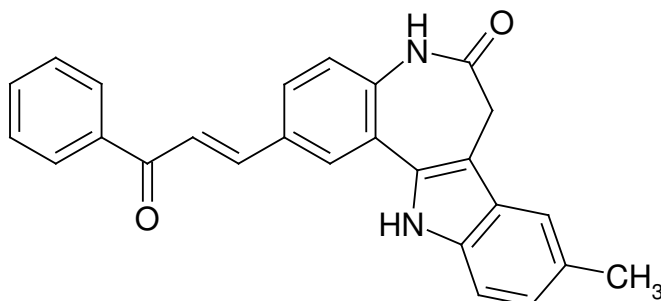
Schmp.: 110 °C; IR (KBr): 1659 cm^{-1} (C=O); $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 7.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.17 – 7.20 (m, 2H, ArH), 7.23 – 7.27 (m, 1H, ArH), 7.42 – 7.48 (m, 2H, ArH), 7.57 – 7.60 (m, 2H, ArH), 7.66 – 7.70 (m, 1H, ArH), 7.75 (d, 1H, J = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 7.97 (d, 1H, J = 15.7 Hz, (C=O)C=CH), 8.14 – 8.18 (m, 2H, ArH), 8.50 (dd, 1H, J = 8.6/2.4, ArH), 8.57 (d, 1H, J = 2.3 Hz, ArH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 111.7, 121.4 (2x), 128.5 (2x), 128.8 (2x), 129.7 (2x), 133.2, 137.4, 138.9, 140.1, 149.4, 153.4 (tert. C), 122.0, 124.9, 126.2, 164.2, 188.9 (quart. C); HPLC: 97.7% bei 254 nm und 98.8% bei 280 nm, t_s = 4.62 min, t_m = 1.03 min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 323 nm; $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ [301.339]: Ber. C 79.72, H 5.02, N 4.65; Gef. C 79.08, H 4.72 N 4.51.

(2E)-3-(4-Acetylphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-on (58t)

Nach AAV 5 mit 199 mg (1 mmol) *N*-(4-Bromphenyl)benzamid (**54c**) anstatt eines Iodaromaten und 235 mg (1.1 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man 80 mg (31%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 111 °C (Lit.²²⁰: 88 °C); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.62 (s, 3H, CH₃), 7.57 - 7.62 (m, 2H, ArH), 7.68 – 7.72 (m, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, *J* = 15.7, (C=O)C=CH), 8.01 – 8.09 (m, 5H, *J* = 15.7, ArH and (C=O)C=CH), 8.17 – 8.18 (m, 1H, ArH), 8.19 – 8.20 (m, 1H, ArH); HPLC: 95.4% bei 254 nm und 98.1% bei 280 nm, *t*_s = 4.01 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 35:65), λ_{max}: 313 nm; C₁₇H₁₄O₂ [250.292]; Ber. C 81.58, H 5.64; Gef. C 81.81, H 5.63.

9-Methyl-2-[(1*E*)-3-oxo-3-phenyl-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59a)

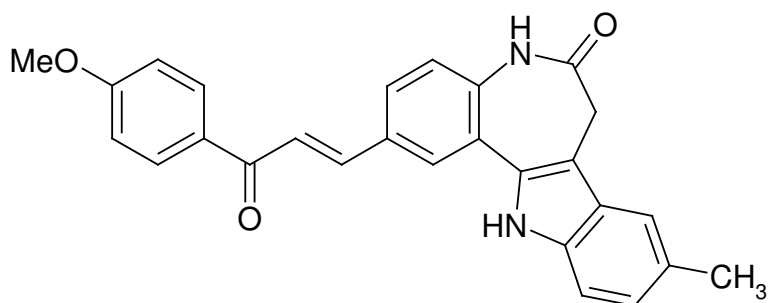


Nach AAV 6 aus 97 mg (0.25 mmol) 2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27a**) und 58 mg (0.27 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 31 mg (32%) eines orangefarbenen Pulvers.

Schmp.: > 330 °C (Zers.); IR (KBr): 3434 cm⁻¹ (NH), 3255 cm⁻¹ (NH), 1647 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.14 (s, 3H, CH₃); 3.55 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.03 (dd, 1H, *J* = 8.3/1.2, ArH), 7.32 (d, 1H, *J* = 8.5, ArH), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.2, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.59 - 7.62 (m, 2H, ArH), 7.67 - 7.71 (m, 1H, ArH), 7.80 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)CH=C), 7.88 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.8, ArH), 7.97 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)C=CH), 8.15 - 8.17 (m, 2H, ArH), 8.23 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 10.29 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 21.2 (CH₃), 31.7 (Azepin CH₂), 111.2, 117.5, 121.5, 122.5, 124.0, 127.5, 128.2, 128.4 (2x), 128.8 (2x), 133.1, (tert. C), 107.1, 123.0, 126.7, 127.8, 129.9, 132.0, 135.9, 137.1, 137.6, 143.4, 171.2, 189.1 (quart. C); HPLC: 94.9% bei 254 nm und 96.0% bei 280 nm, *t*_s = 3.12 min *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{max}: 324

nm; C₂₆H₂₀N₂O₂ [392.449]; Ber. C 79.57, H 5.14, N 7.14; Gef. C 78.28, H 5.19, N 6.65; HRMS (EI) (m/z): Ber. [M]⁺ = 392.1525; Gef. [M]⁺ = 392.1526.

2-[(1*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-9-methyl-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59b)

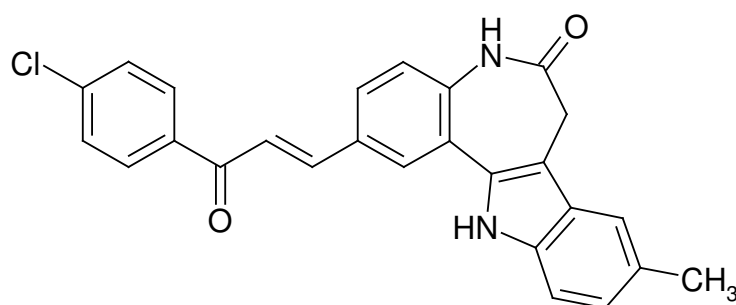


Nach AAV 6 aus 98 mg (0.25 mmol) 2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27a**) und 66 mg (0.27 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 26 mg (24%) eines orangebraunen Pulvers.

Schmp.: > 330 °C (Zers.); IR (KBr): 3225 cm⁻¹ (NH), 2915 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1657 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.42 (s, 3H, CH₃); 3.54 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 7.03 (dd, 1H, *J* = 8.3/1.1, ArH), 7.11 - 7.13 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.31 (d, 1H, *J* = 8.5, ArH), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.2, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.77 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, (C=O)CH=C), 7.87 (dd, 1H, *J* = 8.4/1.8, ArH), 7.97 (d, 1H, *J* =

15.5 Hz, (C=O)C=CH), 8.17 - 8.19 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 8.21 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 10.27 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); HPLC: 96.8% bei 254 nm und 96.3% bei 280 nm, $t_s = 2.62$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 60:40), λ_{\max} : 325 nm; C₂₇H₂₂N₂O₃ [422.475]; Ber. C 76.76, H 5.25, N 6.63; Gef. C 73.64, H 5.06, N 6.01; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[M]^{+} = 422.1630$; Gef. $[M]^{+} = 422.1625$.

2-[(1*E*)-3-(4-Chlorphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-9-methyl-7,12-dihydroindolo-[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59c)

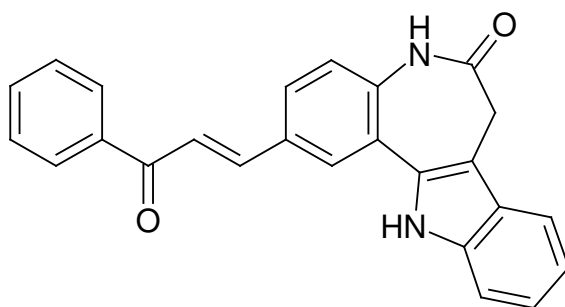


Nach AAV 6 aus 155 mg (0.4 mmol) 2-Iod-9-methyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27a**) und 109 mg (0.44 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Toluol (2+1 Teile) erhält man 24 mg (14%) eines orangeroten Pulvers.

Schmp.: > 330 °C (Zers); IR (KBr): 3259 cm⁻¹ (NH), 2915 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1660 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 2.42 (s, 3 H, CH₃); 3.54 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.03 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, ArH), 7.31 (d,

1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.36 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH), 7.66 - 7.69 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.81 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O)CH=C), 7.89 (dd, 1H, $J = 8.4/1.7$, ArH), 7.97 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O)C=CH), 8.18 - 8.20 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 8.24 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 21.7 (CH_3), 31.7 (Azepin CH_2), 111.1, 117.5, 121.0, 122.4, 124.0, 127.7, 128.3, 128.9 (2x), 130.3 (2x), 143.8 (tert. C), 107.1, 123.0, 126.6, 127.7, 129.7, 131.9, 135.8, 136.2, 137.1, 138.0, 171.2, 187.8 (quart. C); HPLC: 96.7% bei 254 nm und 97.6% bei 280 nm, $t_s = 3.58$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 327 nm; $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [426.894]; Ber. C 73.15, H 4.49, N 6.56; Gef. C 70.77, H 4.49, N 5.89; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 426.1135$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 426.1131$.

2-[(1*E*)-3-Oxo-3-phenyl-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59d)

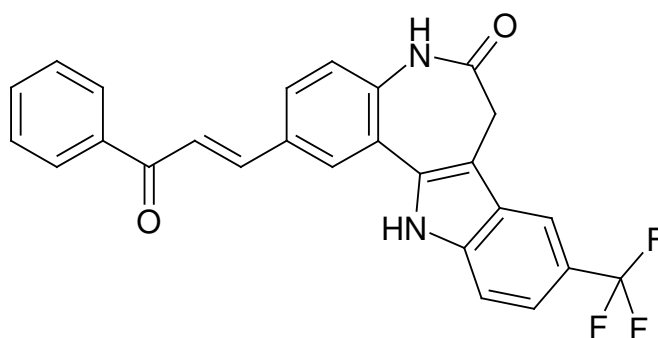


Nach AAV 6 aus 131 mg (0.35 mmol) 2-Iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27g**) und 82 mg (0.39 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-

oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 53 mg (40%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 256 °C (Zers.); IR (KBr): 3309 cm^{-1} (NH), 3222 cm^{-1} (NH), 3084 cm^{-1} (CH, aliph.), 1652 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.59 (s, 2H, Azepin CH_2), 7.10 (dt, 1H, $J = 9.0/0.9$ Hz, ArH), 7.21 (dt, 1H, $J = 8.0/1.1$ Hz, ArH), 7.33 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.49 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.59 – 7.63 (m, 2H, ArH), 7.68 – 7.72 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, (C=O)CH=C), 7.91 (dd, 1H, $J = 8.6/2.0$ Hz, ArH), 7.98 (d, 1H, (C=O)C=CH), 8.16 – 8.18 (m, 2H, ArH), 8.25 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 10.34 (s, 1H, NH), 11.63 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.6 (Azepin CH_2), 111.4, 118.0, 119.1, 121.4, 122.3, 122.4, 127.6, 128.3, 128.4 (2x), 128.8 (2x), 133.0, 143.3 (tert. C), 107.5, 122.8, 126.4, 129.8, 131.8, 137.1, 137.4, 137.5, 171.2, 189.0 (quart. C); HPLC: 98.0% bei 254 nm und 98.6% bei 280 nm, $t_s = 1.99$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 320 nm; $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ [378.423]; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 378.1368$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 378.1361$.

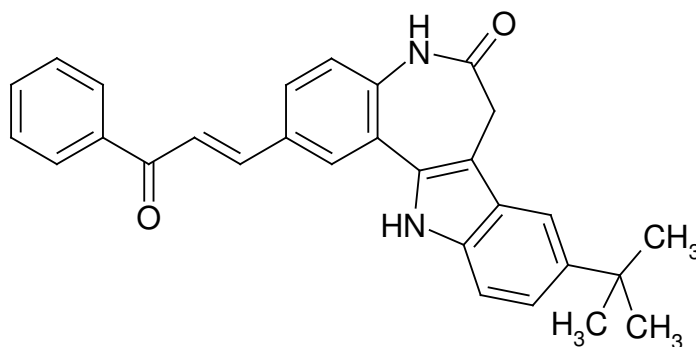
2-[(1*E*)-3-Oxo-3-phenyl-1-propenyl]-9-(trifluormethyl)-7,12-dihydroindolo-[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59e)



Nach AAV 6 aus 133 mg (0.3 mmol) 2-Iod-9-(trifluormethyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27h**) und 82 mg (0.33 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol/Toluol (4+1 Teile) erhält man 21 mg (16%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: > 330 °C; IR (KBr): 3243 cm⁻¹ (NH), 1646 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 3.70 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.35 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.6/1.6 Hz, ArH), 7.59 - 7.63 (m, 2H, ArH), 7.67 - 7.72 (m, 2H, ArH), 7.82 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)CH=C), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.9 Hz, ArH), 7.99 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)C=CH), 8.16 - 8.18 (m, 3H, ArH), 8.29 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 10.39 (s, 1H, NH), 12.11 (s, 1H, NH); HPLC: 96.9% bei 254 nm und 97.3% bei 280 nm, *t*_s = 2.99 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{max}: 231, 321 nm; C₂₆H₁₇F₃N₂O₂ [446.421], Ber. C 69.95, H 3.84, N 6.28; Gef. C 69.86, H 3.78, N 5.96.

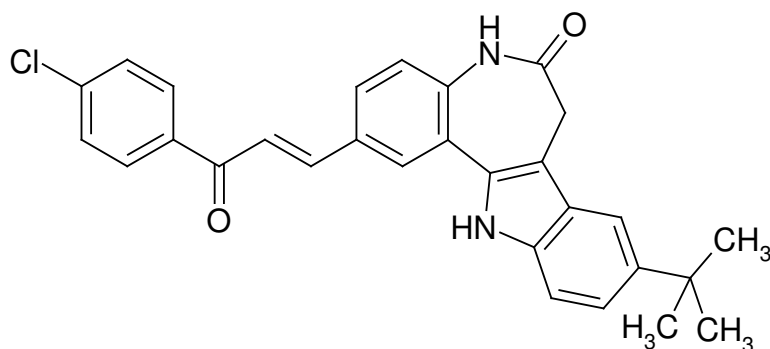
9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-oxo-3-phenyl-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**59f**)



Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 118 mg (0.55 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-phenyl-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 99 mg (46%) eines gelborangefarbenen Pulvers.

Schmp.: 276 °C; IR (KBr): 3429 cm⁻¹ (NH), 3296 cm⁻¹ (NH), 2952 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1650 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, CH₃), 3.59 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.29 - 7.32 (m, 2H, ArH), 7.40 - 7.42 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.59 - 7.63 (m, 3H, ArH), 7.68 - 7.72 (m, 1H, ArH), 7.79 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)CH=C), 7.89 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.9, ArH), 7.96 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)C=CH), 8.16 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.22 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 10.32 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH₃), 31.7 (Azepin CH₂), 111.0, 113.5, 120.7, 121.5, 122.5, 127.5, 128.1, 128.4 (2x), 128.8 (2x), 133.1, 143.4 (tert. C), 34.4, 107.7, 123.1, 126.3, 129.9, 132.0, 135.7, 137.0, 137.7, 141.7, 171.3, 189.1 (quart. C); HPLC: 97.4% bei 254 nm und 97.9% bei 280 nm, *t*_s = 3.69 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{max}: 324 nm; C₂₉H₂₆N₂O₂ [434.529]; Ber. C 80.16, H 6.03, N 6.45; Gef. C 80.23, H 5.99, N 6.23.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(4-chlorphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59g)

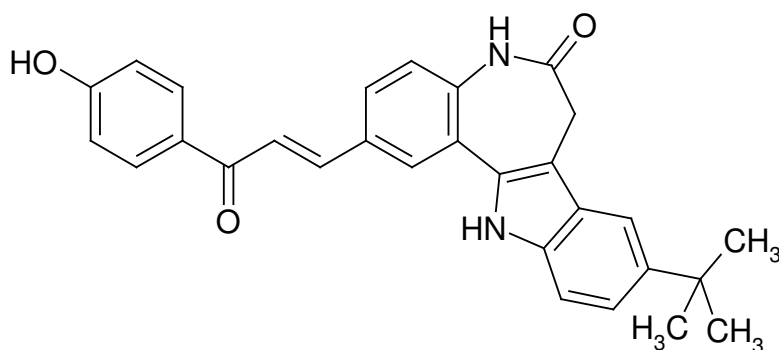


Nach AAV 7 aus 172 mg (0.4 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 109 mg (0.44 mmol) 3-(4-Chlorphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 86 mg (46%) hellgelbe Kristalle.

Schmp.: 285 °C (Zers.); IR (KBr): 3434 cm⁻¹ (NH), 3271 cm⁻¹ (NH), 2955 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1649 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CH₃), 3.59 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.28 - 7.32 (m, 2H, ArH), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.62 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, ArH), 7.66 - 7.69 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.81 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, (C=O)CH=C), 7.90 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.8, ArH), 7.96 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)C=CH), 8.17 - 8.21 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 8.22 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 10.33 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x CH₃), 31.6 (Azepin CH₂), 110.9, 113.5, 120.6, 121.0, 122.4, 127.7, 128.1, 128.9 (2x), 130.3 (2x), 143.8 (tert. C), 34.2, 107.6, 123.0, 126.1, 129.7, 131.9, 135.6, 136.1, 137.1, 138.0, 141.5, 171.3, 187.9 (quart. C); HPLC: 96.9% bei 254 nm und 98.5% bei

280 nm, $t_s = 3.55$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 70:30), λ_{\max} : 325 nm; C₂₉H₂₅ClN₂O₂ [468.974]; Ber. C 74.27, H 5.37, N 5.97; Gef. C 74.19, H 5.43, N 5.72.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59h)

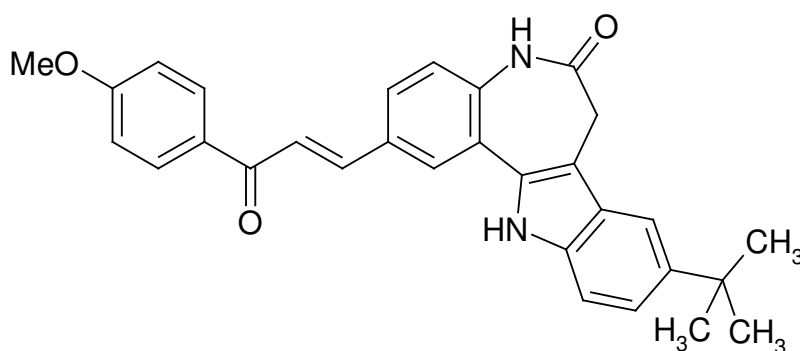


Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 126 mg (0.55 mmol) 3-(4-Hydroxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 63 mg (28%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 264 °C; IR (KBr): 3211 cm⁻¹ (NH), 2954 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1650 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9 H, CH₃), 3.59 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.92 - 6.94 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.29 - 7.31 (m, 2H, ArH), 7.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.62 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 7.74 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O)CH=C), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.5/1.9$, ArH), 7.94 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O)C=CH), 8.08 - 8.10 (m,

2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 8.19 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 10.30, 10.43 (2x s, 2x 1H, NH und OH), 11.47 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 31.6 (Azepin CH_2), 111.0, 113.5, 115.4 (2x), 120.6, 121.5, 122.5, 127.3, 128.0, 131.1 (2x), 141.6 (tert. C), 34.4, 107.7, 123.5, 126.3, 129.2, 130.2, 132.0, 135.7, 136.8, 142.0, 162.2, 171.3, 187.0 (quart. C); HPLC: 99.2% bei 254 nm und 99.3% bei 280 nm, $t_s = 3.46$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 50:50), λ_{max} : 324 nm; $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ [450.528]; Ber. C 77.31, H 5.82, N 6.22; Gef. C 77.01, H 5.65, N 6.00.

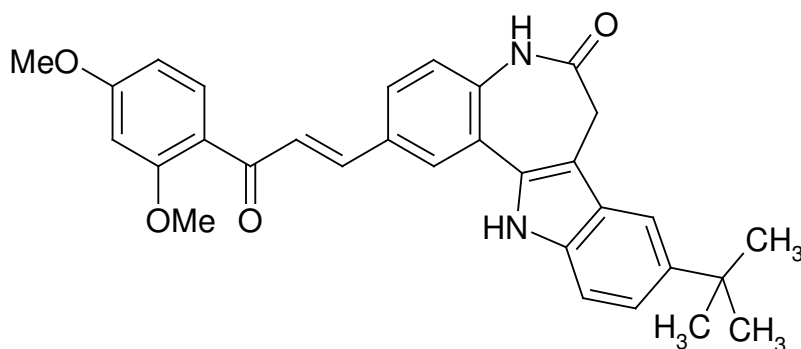
9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59i)



Nach AAV 7 aus 172 mg (0.4 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 107 mg (0.44 mmol) 3-(4-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 79 mg (43%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 279 °C; IR (KBr): 3380 cm^{-1} (NH), 3228 cm^{-1} (NH), 3074 cm^{-1} (CH, arom.), 2954 cm^{-1} (CH, aliph.), 1651 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9 H, CH_3), 3.59 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.11 - 7.14 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.28 - 7.29 ("d", 1H, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.31 - 7.32 ("d", 1H, $J = 1.8$ Hz, ArH), 7.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.63 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz, ArH), 7.77 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O)CH=C), 7.89 (dd, 1H, $J = 8.5/1.8$, ArH), 7.98 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O)C=CH), 8.16 - 8.21 (m, 3H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems überlagert mit einem weiteren ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 32.3 (3x), 56.1 (CH_3), 31.2 (Azepin CH_2), 111.5, 114.1, 114.6 (2x), 121.2, 121.9, 123.0, 128.0, 128.6, 131.4 (2x), 143.0 (tert. C), 34.9, 108.2, 123.6, 126.8, 130.6, 131.0, 132.5, 136.2, 137.4, 142.1, 163.7, 171.9, 187.7 (quart. C); HPLC: 97.2% bei 254 nm und 97.2% bei 280 nm, $t_s = 2.02$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 70:30), λ_{max} : 321 nm; $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ [464.55]; Ber. C 77.56, H 6.08, N 6.03; Gef. C 76.78, H 6.14, N 6.19; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^+ = 464.2010$; Gef. $[\text{M}]^+ = 464.2094$.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59j)

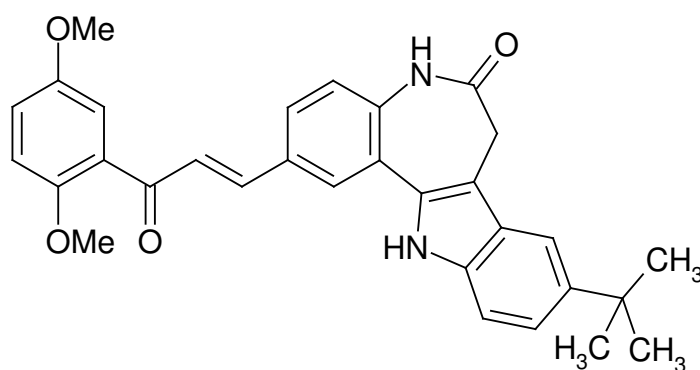


Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 151 mg (0.55 mmol) 3-(2,4-Dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid (**48a**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 42 mg (17%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 223 °C; IR (KBr): 3436 cm⁻¹ (NH), 3201 cm⁻¹ (NH), 3090 cm⁻¹ (CH, arom.), 2955 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1666 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CH₃), 3.57 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (dd, 1H, *J* = 8.6/2.3 Hz, ArH), 6.72 (d, 1H, *J* = 2.3, ArH), 7.27 - 7.30 (m, 2H, ArH), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.6, ArH), 7.57 (s, 2H, (C=O)CH=C und (C=O)C=CH), 7.60 - 7.62 (m, 2H, ArH), 7.73 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.0 Hz, ArH), 8.05 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 10.29 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x), 55.6, 56.0 (CH₃), 31.7 (Azepin CH₂), 99.7, 107.7, 111.0, 113.5, 120.6, 122.6, 126.7, 127.2, 127.4, 131.8, 140.8, (tert. C), 34.4, 106.0, 121.5, 123.1, 126.2, 130.1, 132.0, 135.7, 137.0, 141.7, 160.1, 163.8, 171.4, 189.6

(quart. C); HPLC: 97.6% bei 254 nm und 97.4% bei 280 nm, $t_s = 6.25$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 45:55), λ_{\max} : 322 nm; C₃₁H₃₀N₂O₄ [494.581]; Ber. C 75.28, H 6.11, N 5.66; Gef. C 73.00, H 6.01, N 5.23; HRMS (EI) (m/z): Ber. [M]⁺ = 494.2205; Gef. [M]⁺ = 494.2206.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59k)

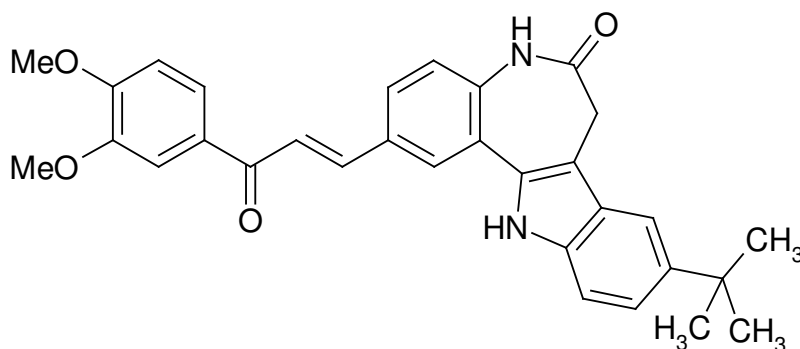


Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 151 mg (0.55 mmol) 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid (**48b**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 35 mg (14%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 251 °C; IR (KBr): 3433 cm⁻¹ (NH), 3310 cm⁻¹ (NH), 2954 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1661 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CH₃), 3.57 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 7.04 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, ArH), 7.11 - 7.17 (m, 2H, ArH), 7.27 - 7.30 (m, 2H, ArH), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.6/0.4$ Hz, ArH), 7.41 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz,

(C=O)CH=C), 7.52 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, (C=O)C=CH), 7.61 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 7.74 (dd, 1H, $J = 8.5/1.9$ Hz, ArH), 8.05 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.5 (3x), 55.2, 56.0 (CH_3), 31.3 (Azepin CH_2), 110.7, 113.3, 113.5 (2x), 117.8, 120.3, 122.3, 126.1, 127.1, 127.3, 142.3 (tert. C), 34.1, 48.3, 107.4, 122.7, 125.9, 129.1, 129.4, 131.6, 135.4, 136.6, 141.3, 151.3, 152.7, 171.1 (quart. C); HPLC: 98.0% bei 254 nm und 97.6% bei 280 nm, $t_s = 2.07$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 60:40), λ_{max} : 324 nm; $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ [494.581]; Ber. C 75.28, H 6.11, N 5.66; Gef. C 74.99, H 6.08, N 5.39.

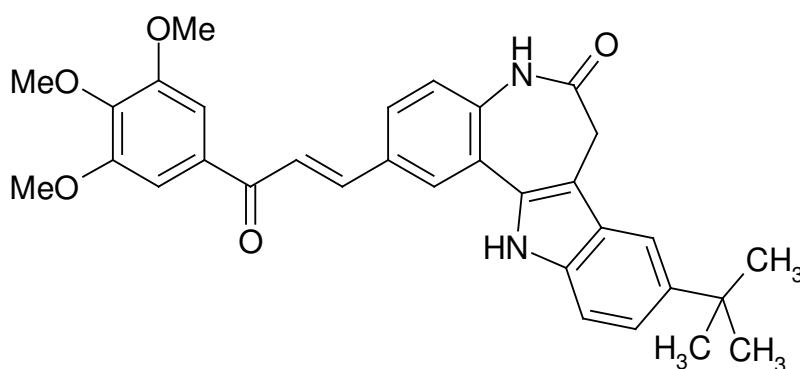
9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59I)



Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 151 mg (0.55 mmol) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid (**48c**). Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 38 mg (15%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 258 °C; IR (KBr): 3369 cm⁻¹ (NH), 3237 cm⁻¹ (NH), 2956 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1671 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, CH₃), 3.59 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.29 - 7.32 (m, 2H, ArH), 7.40 (dd, 1H, *J* = 8.6/0.5 Hz, ArH), 7.63 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 7.78 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, (C=O)CH=C), 7.90 - 7.95 (m, 2H, ArH), 7.98 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)C=CH), 8.19 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x), 55.6, 55.8 (CH₃), 31.7 (Azepin CH₂), 110.7, 110.9, 111.0, 113.6, 120.7, 121.4, 122.4, 123.3, 127.6, 127.9, 142.4 (tert. C), 34.4, 107.7, 123.0, 126.3, 130.1, 130.6, 132.0, 135.7, 136.9, 141.7, 148.9, 153.3, 171.4, 187.2 (quart. C); HPLC: 96.9% bei 254 nm und 95.2% bei 280 nm, *t*_s = 5.94 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{max}: 323 nm; C₃₁H₃₀N₂O₄ [494.581]; Ber. C 75.28, H 6.11, N 5.66; Gef. C 74.61, H 6.04, N 5.51; HRMS (EI) (*m/z*) Ber. [M]⁺ = 494.2205; Gef. [M]⁺ = 494.2201.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59m)

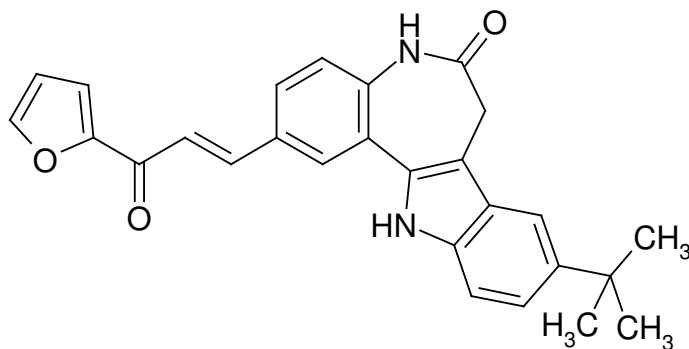


Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 167 mg (0.55 mmol) 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid.

Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 74 mg (28%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 277 °C; IR (KBr): 3358 cm⁻¹ (NH), 3270 cm⁻¹ (NH), 2958 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1674 cm⁻¹ (C=O), 1654 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, CH₃), 3.58 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 6H, OCH₃), 7.30 (dd, 1H, *J* = 8.7/1.8 Hz, ArH), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.44 (s, 2H, ArH), 7.62 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 7.80 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, (C=O)CH=C), 7.94 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)C=CH, teilweise Überlagerung mit dem dd bei 7.96 ppm), 7.96 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.0, ArH, teilweise Überlagerung mit dem d bei 7.94 ppm), 8.17 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 10.30 (s, 1H, NH), 11.46 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x), 55.9 (2x), 56.1 (CH₃), 31.6 (Azepin CH₂), 106.0 (2x), 111.0, 113.5, 120.6, 121.3, 122.4, 127.6, 128.3, 141.5 (tert. C), 34.3, 107.6, 122.9, 126.1, 128.9, 131.9, 133.0, 135.6, 136.9, 141.8, 143.2, 152.8 (2x), 171.3, 187.7 (quart. C); HPLC: 98.6% bei 254 nm und 98.3% bei 280 nm, *t*_s = 5.94 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{max}: 324 nm; C₃₂H₃₂N₂O₅ [524.607]; Ber. C 73.26, H 6.15, N 5.34; Gef. C 73.21, H 6.16, N 5.04.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(2-furyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59n)



Methode A:

Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 112 mg (0.55 mmol) 3-(2-Furyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 71 mg (24%) eines orangefarbenen Pulvers.

Schmp.: 274 °C (Zers.); IR (KBr): 3434 cm⁻¹ (NH), 3192 cm⁻¹ (NH), 2955 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1668 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9 H, CH₃), 3.58 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.82 (q, 1H, *J* = 1.8 Hz, ArH), 7.29 - 7.30 (m, 1H, ArH), 7.31 - 7.32 (m, 1H, ArH), 7.40 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.62 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 7.73 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)CH=C), 7.77 - 7.82 (m, 2H, ArH und (C=O)C=CH), 7.85 (dd, 1H, *J* = 8.5/2.0 Hz, ArH), 8.09 (dd, 1H, *J* = 1.7/0.6 Hz, ArH), 8.18 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, ArH), 10.31 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH₃), 31.7 (Azepin CH₂), 111.0, 112.8, 113.6, 119.2, 120.7, 121.3, 122.5, 127.6, 128.0, 142.2, 148.3 (tert. C),

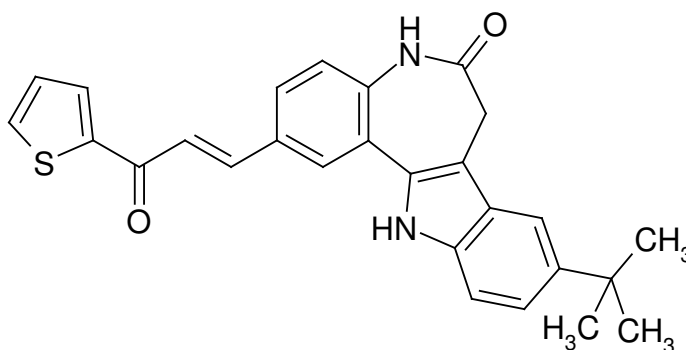
34.4, 107.7, 123.1, 126.2, 129.68, 132.0, 135.7, 137.1, 141.7, 153.0, 171.4, 176.6 (quart. C); HPLC: 98.2% bei 254 nm und 98.3% bei 280 nm, t_s = 5.52 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 50:50), λ_{\max} : 328 nm; C₂₇H₂₄N₂O₃ [424.491]; Ber. C 76.39, H 5.70, N 6.60; Gef. C 76.06, H 5.44, N 6.24.

Methode B zur Herstellung von 1 g **59n**:

Nach AAV 6 aus 434 mg (1.0 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 224 mg (1.1 mmol) 3-(2-Furyl)-*N,N*-dimethyl-3-oxo-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 158 mg (36%) eines orangefarbenen Pulvers. Für die Versendung von 1 g **59n** zur biologischen Testung wurde der Versuch zehnmal durchgeführt und die Chargen vereinigt. Die spektroskopischen Daten der Gesamtcharge entsprechen denen des bei Durchführung von Methode A erhaltenen Produkts.

HPLC (Gesamtcharge): 96.0% bei 254 nm und 95.9% bei 280 nm, t_s = 3.96 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{\max} : 328 nm

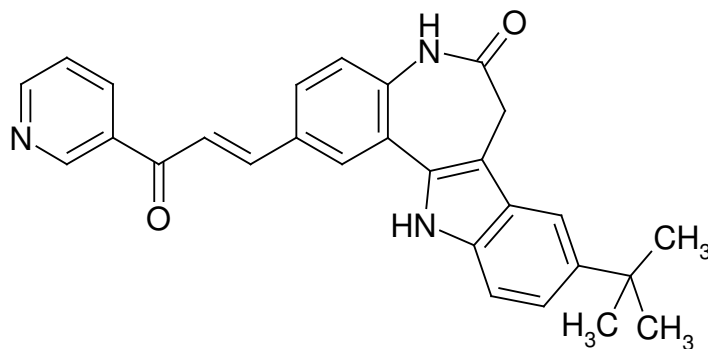
9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-oxo-3-(2-thienyl)-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**59o**)



Nach AAV 7 aus 172 mg (0.4 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 90 mg (0.44 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-(2-thienyl)-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 60 mg (34%) orangefarbene Kristalle.

Schmp.: 278 °C (Zers.); IR (KBr): 3430 cm⁻¹ (NH), 3263 cm⁻¹ (NH), 3094 cm⁻¹ (CH, arom.), 2954 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1655 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9H, CH₃), 3.59 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.28 - 7.37 (m, 3H, ArH), 7.41 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.63 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, ArH), 7.79 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz, (C=O)CH=C), 7.88 - 7.93 (m, 2H, ArH und (C=O)C=CH), 8.09 (dd, 1H, *J* = 4.9 Hz/1.0 Hz, ArH), 8.20 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 8.33 (dd, 1H, *J* = 3.8/1.0 Hz, ArH), 10.33 (s, 1H, NH), 11.47 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x CH₃), 31.6 (Azepin CH₂), 111.0, 113.5, 120.6, 121.2, 122.4, 127.8, 128.0, 128.8, 133.5, 135.6, 142.4 (tert. C), 34.3, 107.6, 123.0, 126.2, 129.9, 131.9, 135.7, 137.0, 141.6, 145.5, 171.3, 181.4 (quart. C); HPLC: 99.5% bei 254 nm und 99.0% bei 280 nm, *t*_s = 4.53 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 60:40), λ_{max}: 329 nm; C₂₇H₂₄N₂O₂S [440.558]; Ber. C 73.61, H 5.49, N 6.36; Gef. C 72.98, H 5.48, N 6.11.

9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-oxo-3-(3-pyridinyl)-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (59p)

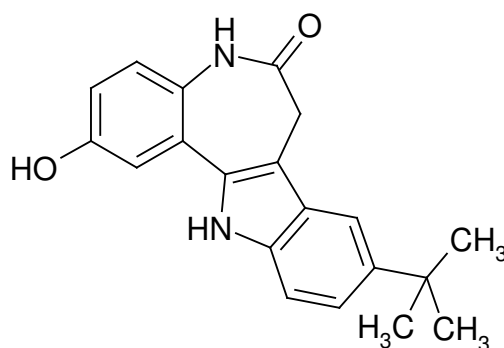


Nach AAV 6 aus 217 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**) und 118 mg (0.55 mmol) *N,N*-Dimethyl-3-oxo-3-(2-pyridinyl)-1-propanaminiumchlorid. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 82 mg (38%) eines gelben Pulvers.

Schmp.: 274 °C; IR (KBr): 3433 cm⁻¹ (NH), 3273 cm⁻¹ (NH), 3153 cm⁻¹ (CH, arom.), 2960 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1687 cm⁻¹ (C=O), 1659 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 9 H, CH₃), 3.60 (s, 2H, Azepin CH₂), 7.29 - 7.33 (m, 2H, ArH), 7.41 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.62 - 7.66 (m, 2H, ArH), 7.84 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, (C=O)CH=C), 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.5/1.9 Hz, ArH), 7.98 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, (C=O)C=CH), 8.25 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, ArH), 8.47 (dt, 1H, *J* = 8.0/2.0 Hz, Pyridin-H), 8.85 (dd, 1H, *J* = 4.7/1.4 Hz, ArH), 9.35 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 10.33 (s, 1H, NH), 11.45 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x CH₃), 31.6 (Azepin CH₂), 111.0, 113.5, 120.7, 121.3, 123.0, 124.0, 127.8, 128.2, 135.8, 144.1, 150.0, 153.3 (tert. C), 34.3, 107.7, 122.5, 126.2, 129.7, 132.0, 132.9, 135.7, 137.2, 141.6, 171.3, 189.3 (quart. C); HPLC: 98.8%

bei 254 nm und 98.8% bei 280 nm, $t_s = 2.68$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 50:50), λ_{\max} : 322 nm; C₂₈H₂₅N₃O₂ [435.517]; Ber. C 77.22, H 5.79, N 9.65; Gef. C 76.82, H 5.81, N 9.24.

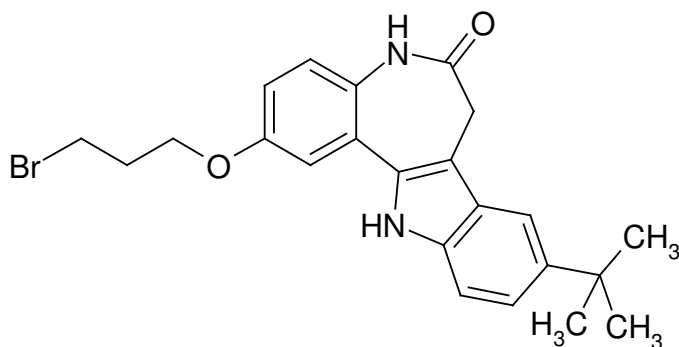
9-*tert*-Butyl-2-hydroxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on
(60)



334 mg (1 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-methoxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27i**) werden in 10 ml getrocknetem Dichlormethan suspendiert und mit 378 μ l (1002 mg, 4 mmol) Bortribromid versetzt. Dadurch färbt sich die graue Suspension schwarz. Der Ansatz wird 2 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffbegasung gerührt. Anschließend werden unter Eiskühlung vorsichtig 10 ml Wasser hinzugegeben, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Dichlormethananteil vorsichtig im Vakuum verdampft wird. Der in Wasser verbleibende Niederschlag wird abgesaugt und mit 20 ml Wasser und 5 ml Petrolether gewaschen. Es werden 54 mg (84%) eines grauen Pulvers erhalten. Eine weitere Reinigung wird nicht durchgeführt.

Schmp.: 269°C (Zers.); IR (KBr): 3338 cm⁻¹ (OH), 3096 cm⁻¹ (CH, arom.), 2958 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1645 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH₃), 3.42 (s, 2H, Azepin CH₂), 6.79 (dd, 1H, *J* = 8.7/2.7 Hz, ArH), 7.04 - 7.07 (m, 2H, ArH), 7.25 (dd, 1H, *J* = 8.6/1.8 Hz, ArH), 7.34 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.56 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, ArH), 9.49 (s, 1H, OH), 9.74 (s, 1H, NH), 11.34 (s, 1H, NH); HPLC: 97.0% bei 254 nm, *t*_s = 2.46 min, *t*_m = 1.03 min (ACN/H₂O 40:60), λ_{max}: 230, 318 nm; C₂₀H₂₀N₂O₂ [320.385]; Ber. C 74.98, H 6.29, N 8.74; Gef. C 73.67, H 6.36, N 8.37.

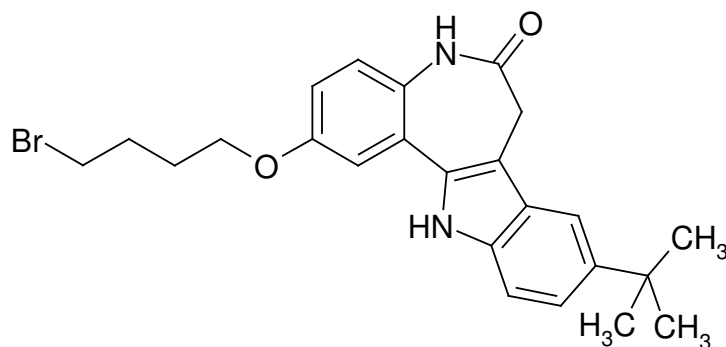
2-(3-Brompropoxy)-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (61a)



Nach AAV 8 aus 160 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-hydroxy-7,12-dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**60**) und 505 µl (1.0 g, 5 mmol) 1,3-Dibrompropan. Reaktionszeit: 5 h. Es werden 177 mg (77%) eines braungrauen Pulvers erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.37 (s, 9H, CH_3), 2.27 - 2.33 (m, 2H, CH_2), 3.47 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.71 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2), 4.17 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2), 6.97 – 7.01 (m, 1H, ArH), 7.16 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.26 – 7.31 (m, 2H, ArH), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.3/0.3$ Hz, ArH), 7.59 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 9.90 (s, 1H, NH), 11.43 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 31.3, 31.5, 31.8, 65.6 (CH_2), 111.0, 111.1, 113.5, 115.0, 120.5, 123.7, (tert. C), 34.3, 107.9, 124.1, 126.2, 129.0, 132.4, 135.6, 141.5, 154.5, 171.3 (quart. C); $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [441.361].

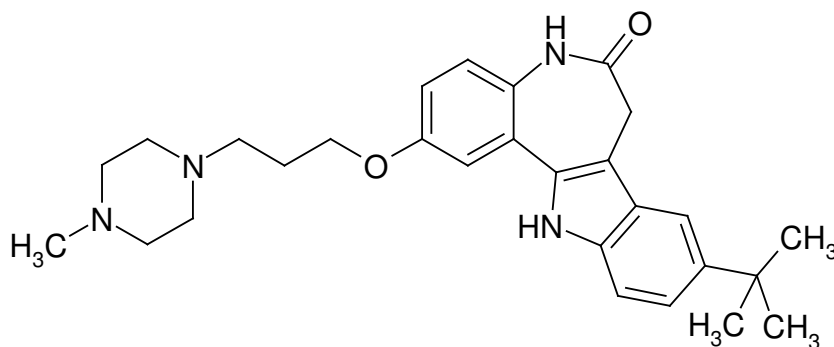
2-(4-Brombutoxy)-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (61b)



Nach AAV 8 aus 160 mg (0.5 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-hydroxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**60**) und 597 μl (1.08 g, 5 mmol) 1,4-Dibrombutan. Reaktionszeit: 6 h. Es werden 176 mg (76%) eines braungrauen Pulvers erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH_3), 1.84 - 1.94 (m, 2H, CH_2), 1.97 - 2.04 (m, 2H, CH_2), 3.46 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.62 (t, 1H, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 4.09 (t, 1H, $J = 6.2$ Hz, CH_2), 6.96 (dd, 1H, $J = 8.8/2.8$ Hz, ArH), 7.15 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.26 - 7.28 (m, 2H, ArH), 7.36 (dd, 1H, $J = 8.5/0.4$ Hz, ArH), 7.59 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 9.88 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 27.4, 29.1, 31.5, 34.7, 66.9 (CH_2), 110.9, 111.2, 113.4, 114.9, 120.4, 123.6 (tert. C), 34.3, 107.9, 124.0, 126.2, 128.8, 132.5, 135.5, 141.5, 154.7, 171.3 (quart. C); $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [455.387].

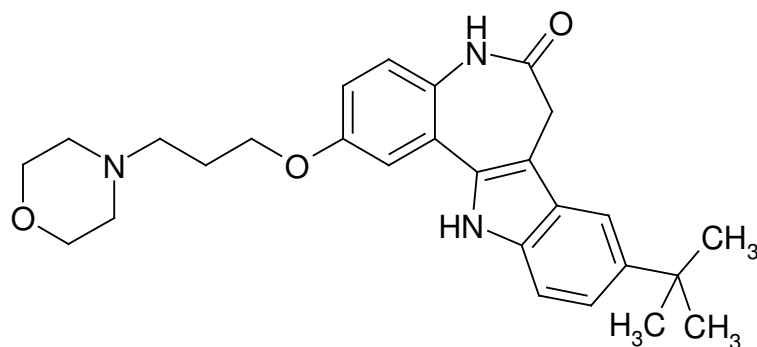
9-*tert*-Butyl-2-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propoxy]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (62a)



Nach AAV 9 aus 132 mg (0.3 mmol) 2-(3-Brompropoxy)-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**61a**) und 40 μl (26 mg, 0.36 mmol) *N*-Methylpiperazin. Reaktionszeit: 3 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 30 mg (18%) hellgelbe Kristalle erhalten.

Schmp.: 239 °C (Zers.); IR (KBr): 3229 cm^{-1} (NH), 3042 cm^{-1} (CH, arom.), 2956 cm^{-1} , 2807 cm^{-1} (CH, aliph.), 1650 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH_3), 1.86 – 1.93 (m, 2H, CH_2), 3.08 (s, 3H, N- CH_3), 2.31 (s, 4H, 2x CH_2), 2.38 (s, 4H, 2x CH_2), 2.44 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.46 (s, 2H, Azepin CH_2), 4.07 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 6.95 (dd, 1H, $J = 8.8/2.9$ Hz, ArH), 7.14 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.24 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, ArH), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.6/1.8$ Hz, ArH), 7.36 (dd, 1H, $J = 8.6/0.4$ Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 9.86 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x), 45.7 (CH_3), 26.2, 31.4, 52.7 (2x), 54.4, 54.6 (2x), 66.0 (CH_2), 110.8, 110.9, 113.4, 114.9, 120.4, 123.6, (tert. C), 34.3, 107.8, 123.9, 126.1, 128.6, 132.4, 135.4, 141.4, 154.7, 171.3 (quart. C); HPLC: 97.8% bei 254 nm und 96.9% bei 280 nm, $t_s = 2.24$ min, $t_m = 1.03$ min ($\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4/\text{Methanol}$ 40:60), λ_{max} : 230, 320 nm; $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$ [460.611]; Ber. C 73.01, H 7.88, N 12.16; Gef. C 72.34, H 7.91, N 11.73; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 460.2838$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 460.2835$.

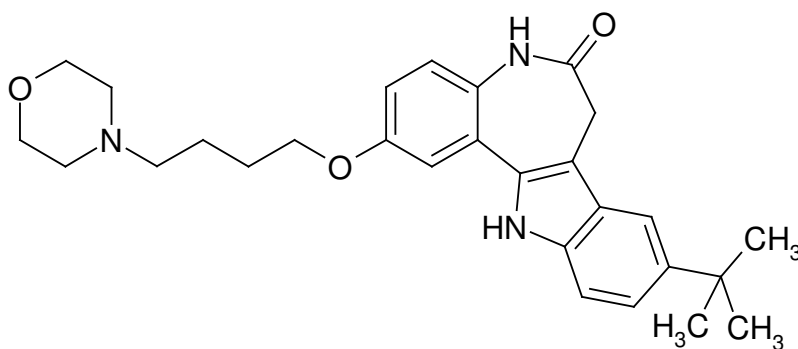
9-tert-Butyl-2-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (62b)



Nach AAV 9 aus 155 mg (0.35 mmol) 2-(3-Brompropoxy)-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**61a**) und 61 μ l (61 mg, 0.7 mmol) Morpholin. Reaktionszeit: 3 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 60 mg (38%) hellgelbe Kristalle erhalten.

Schmp.: 146 °C; IR (KBr): 3269 cm^{-1} (NH), 2963 cm^{-1} (CH, aliph.), 1660 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH_3), 1.88 – 1.95 (m, 2H, CH_2), 2.35 – 2.40 (m, 4H, 2x CH_2 im Morpholin-Ring), 2.45 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH_2), 3.46 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.57 (t, 4H, J = 4.6 Hz, 2 x CH_2 im Morpholin-Ring), 4.09 (t, 1H, J = 6.3 Hz, CH_2), 6.95 (dd, 1H, J = 8.8/2.8 Hz, ArH), 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.25 - 7.28 (m, 2H, ArH), 7.36 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 1.6 Hz, ArH), 9.87 (s, 1H, NH), 11.42 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 25.9, 31.5, 53.4 (2x), 54.9, 66.1, 66.2 (2x) (CH_2), 110.9, 111.1, 113.4, 115.0, 120.5, 123.7 (tert. C), 34.3, 107.9, 124.0, 126.2, 128.8, 132.5, 135.5, 141.5, 154.7, 171.3 (quart. C); HPLC: 95.6% bei 254 nm und 94.1% bei 280 nm, t_s = 2.63 min, t_m = 1.03 min ($\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4/\text{Methanol}$ 40:60), λ_{max} : 313 nm; $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ [447.569]; Ber. C 72.46, H 7.43, N 9.39; Gef.C 70.64, H 7.34, N 8.81; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 447.2522$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 447.2517$.

9-*tert*-Butyl-2-[4-(4-morpholinyl)butoxy]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (62c)

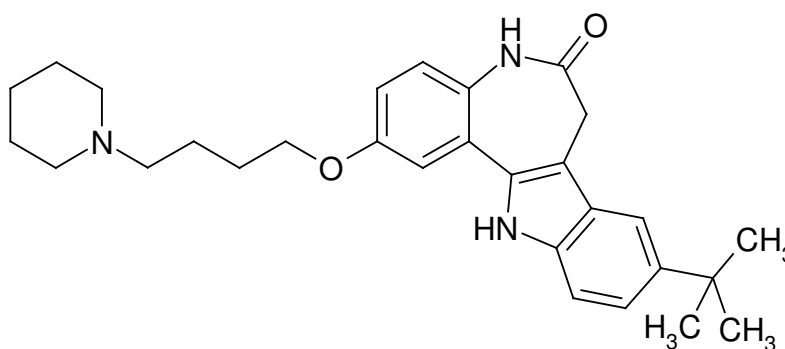


Nach AAV 9 aus 137 mg (0.3 mmol) 2-(4-Brombutoxy)-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**61b**) und 44 μ l (44 mg, 0.5 mmol) Morpholin. Reaktionszeit: 6.5 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 51 mg (37%) eines gelben Pulvers erhalten.

Schmp.: 196 °C; IR (KBr): 3232 cm^{-1} (NH), 2954 cm^{-1} , 2865 cm^{-1} (CH, aliph.), 1648 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH_3), 1.56 – 1.64 (m, 2H, CH_2), 1.74 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 2.32 – 2.35 (m, 6H, 3x CH_2), 3.46 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.54 – 3.57 (t, 4H, J = 4.6 Hz, 2x CH_2), 4.06 (t, 2H, J = 6.4, CH_2), 6.95 (dd, 1H, J = 8.8/2.8 Hz, ArH), 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.24 (d, 1H, J = 2.9 Hz, ArH), 7.68 (dd, 1H, J = 6.8/1.8 Hz, ArH), 7.36 (dd, 1H, J = 8.6/0.4 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 1.7 Hz, ArH), 9.87 (s, 1H, NH), 11.39 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 22.4, 26.6, 31.5, 53.3 (2x), 57.8, 66.2 (2x), 67.6 (CH_2), 111.0, 111.1, 113.5, 114.9, 120.4, 123.6 (tert. C), 34.3, 107.9, 124.0, 126.2, 128.7, 132.5, 135.5, 141.5, 154.8, 171.3 (quart. C); HPLC:

95.4% bei 254 nm und 92.7% bei 280 nm, $t_s = 4.14$ min, $t_m = 1.03$ min (H₂O+(Et₃N)₂SO₄/Methanol 40:60), λ_{\max} : 230, 320 nm; C₂₈H₃₅N₃O₃ [461.596]; Ber. C 72.86, H 7.64, N 9.10; Gef C 70.20, H 7.44, N 8.33; HRMS (EI) (m/z): Ber. [M]⁺ = 461.2678; Gef. [M]⁺ = 461.2675.

9-*tert*-Butyl-2-[4-(1-piperidiny)l)butoxy]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (62d)

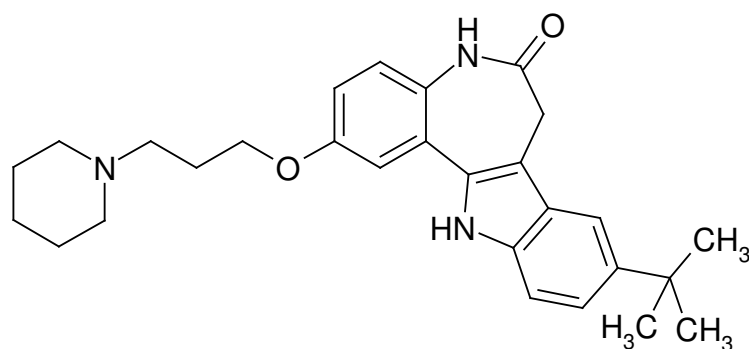


Nach AAV 9 aus 137 mg (0.3 mmol) 2-(4-Brombutoxy)-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**61b**) und 59 μ l (51 mg, 0.6 mmol) Morpholin. Reaktionszeit: 4 h. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 42 mg (30%) hellgelbe Kristalle erhalten.

Schmp.: 222 °C; IR (KBr): 3231 cm⁻¹ (NH), 2935 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1661 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 11H, Überlappung von CH₂ und C(CH₃)₃), 1.45 – 1.49 (m, 4H, 2x CH₂ im Piperidin-Ring), 1.56 – 1.61 (m, 2H, CH₂), 1.72 – 1.77 (m, 2H, CH₂), 2.27 – 2.31 (m, 6H, 3x CH₂), 3.46 (s, 2H, Azepin CH₂), 4.05 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH₂), 6.95 (dd, 1H, $J = 8.8/2.9$ Hz, ArH), 7.14 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.25

(d, 1H, $J = 2.9$ Hz, ArH), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.6/1.9$ Hz, ArH), 7.36 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, ArH), 9.87 (s, 1H, NH), 11.42 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x CH_3), 22.8, 24.1, 25.5 (2x), 26.6, 31.4, 52.9 (2x), 58.0, 67.6 (CH_2), 110.9, 111.0, 113.4, 114.8, 120.4, 123.6 (tert. C), 34.3, 107.8, 123.9, 126.1, 128.6, 132.4, 135.4, 141.4, 154.7, 171.2 (quart. C); HPLC: 97.2% bei 254 nm und 96.0% bei 280 nm, $t_s = 3.08$ min, $t_m = 1.03$ min ($\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4/\text{Methanol}$ 40:60), λ_{max} : 230, 320 nm; $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ [459.623]; Ber. C 75.78, H 8.11, N 9.14; Gef. C 73.44, H 8.06, N 9.12; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^+ = 459.2886$; Gef. $[\text{M}]^+ = 459.2884$.

9-*tert*-Butyl-2-[3-(1-piperidiny)propoxy]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benz-azepin-6(5*H*)-on (62e)

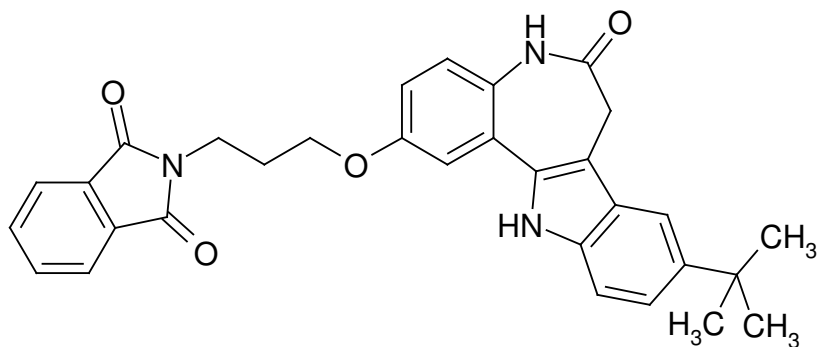


97 mg (0.3 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-hydroxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**60**) und 138 mg (1 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 10 ml Acetonitril suspendiert und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 64 mg (0.35 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)piperidin-Hydrochlorid hinzugefügt und das Erhitzen

fortgesetzt. Nach 4 h wird das Lösungsmittel am Rotations-verdampfer entfernt. Der verbleibende Feststoff wird mit 10 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und das Produkt durch Säulenchromatographie mit Ethanol als Elutionsmittel gereinigt. Es werden 32 mg (24%) weiße Kristalle erhalten.

Schmp.: 260 °C (Zers.); IR (KBr): 3198 cm^{-1} (NH), 3048 cm^{-1} (CH, arom.), 2954 cm^{-1} (CH, aliph.), 1686 cm^{-1} , 1648 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 - 1.41 (m, 11H, Überlagerung von CH_2 und $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 - 1.52 (m, 4H, 2x CH_2 aus Piperidin-Ring), 1.86 - 1.93 (m, 2H, CH_2), 2.30 - 2.36 (m, 4H, 2x CH_2 aus Piperidin-Ring), 2.40 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH_2), 3.46 (s, 2H, Azepin CH_2), 4.97 (t, 2H, J = 6.4 Hz, CH_2), 6.95 (dd, 1H, J = 8.8/2.8 Hz, ArH), 7.14 (d, 1H, J = 8.9 Hz, ArH), 7.24 (d, 1H, J = 2.8 Hz, ArH), 7.27 (dd, 1H, J = 8.6/1.8 Hz, ArH), 7.36 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, J = 1.7 Hz, ArH), 9.87 (s, 1H, NH), 11.41 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 24.1, 25.6 (2x), 26.3, 31.5, 54.1 (2x), 55.2, 66.3 (CH_2), 110.9, 111.1, 113.4, 115.0, 120.4, 123.6 (tert. C), 34.3, 107.9, 124.0, 126.2, 128.7, 132.5, 135.5, 141.5, 154.8, 171.3 (quart. C); HPLC: 96.8% bei 254 nm und 95.4% bei 280 nm, t_s = 3.34 min, t_m = 1.03 min ($\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4/\text{Methanol}$ 40:60), λ_{max} : 230, 320 nm; $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ [445.597]; Ber. C 75.47, H 7.92, N 9.43; Gef. C 73.44, H 7.80, N 8.87; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+\cdot}$ = 445.2729; Gef. $[\text{M}]^{+\cdot}$ = 445.2740.

2-{3-[(9-*tert*-Butyl-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-2-yl)oxy]-propyl}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (62f)

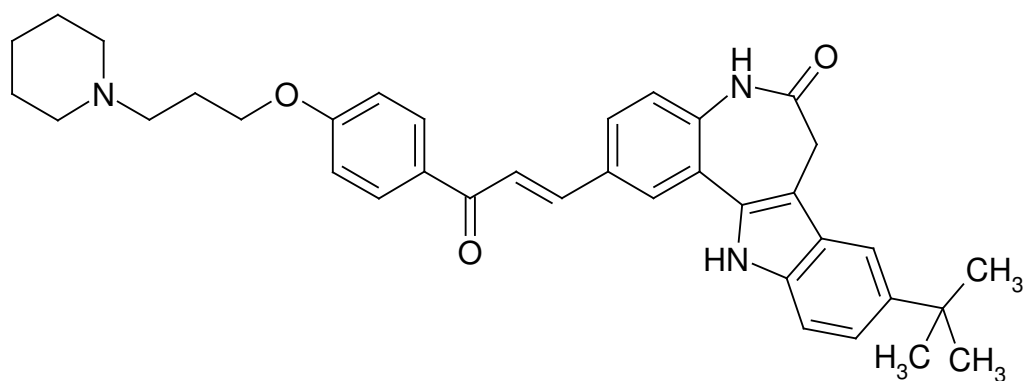


192 mg (0.6 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-hydroxy-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**60**) und 414 mg (3 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril suspendiert und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 188 mg (0.7 mmol) *N*-(3-Brompropyl)phthalimid hinzugefügt und das Erhitzen fortgesetzt. Nach 5.5 h wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Feststoff wird auf eine 4 cm dicke Schicht Kieselgel in einer Glasfritte aufgetragen und das System mit 200 ml Ethylacetat unter Vakuum gespült. Die aufgefangene produktenthaltende organische Phase wird bei 60 °C Wasserbadtemperatur bis zur beginnenden Trübung einrotiert. Das Produkt kristallisiert beim Abkühlen als gelber Feststoff aus. Es werden 132 mg (64%) Produkt erhalten.

Schmp.: Zersetzung ab 223 °C; IR (KBr): 3287 cm⁻¹, 3225 cm⁻¹ (NH), 2957 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1698 cm⁻¹ (C=O), 1654 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH₃), 2.07 - 2.16 (m, 2H, CH₂), 3.46 (s, 2H, Azepin CH₂), 3.80 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH₂), 4.11 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz,

CH₂), 6.82 (dd, 1H, $J = 8.8/2.8$ Hz, ArH), 7.12 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, ArH), 7.19 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, ArH), 7.27 (dd, 1H, $J = 8.6/1.8$ Hz, ArH), 7.35 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.81 - 7.83 (m, 2H, ArH des Phthalimidrests), 7.84 - 7.89 (m, 2H, ArH des Phthalimidrests), 9.87 (s, 1H, NH), 11.38 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH₃), 27.6, 31.4, 31.6, 35.0, 65.8 (CH₂), 110.9, 111.2, 113.4, 114.8, 120.4, 123.0 (2x), 123.6, 134.3 (2x) (tert. C), 34.3, 68.8, 107.9, 124.0, 126.2, 128.8, 131.7, 132.5, 135.5, 141.5, 154.6, 168.0 (2x), 171.3 (quart. C); HPLC: 97.2% bei 254 nm und 96.3% bei 280 nm, $t_s = 4.65$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/H₂O 60:40), λ_{\max} : 320 nm; C₃₁H₂₉N₃O₄ [507.580]; Ber. C 73.35, H 5.76, N 8.28; Gef. C 73.28, H 5.85, N 7.94.

9-*tert*-Butyl-2-((1*E*)-3-oxo-3-{4-[3-(1-piperidiny)propoxy]phenyl}-1-propenyl)-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (62g)



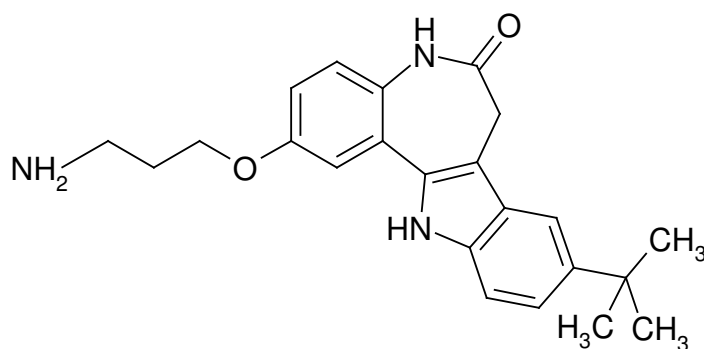
180 mg (0.4 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-[(1*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-1-propenyl]-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**59h**) und 138 mg (1 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril

suspendiert und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Danach wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden 99 mg (0.5 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)piperidin-Hydrochlorid hinzugegeben. Das Erhitzen zum Rückfluss wird für 2 h fortgesetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der verbleibende Feststoff in 15 ml Wasser suspendiert und abgesaugt. Das resultierende Pulver wird säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/Diethylamin 85+14+1 Teile). Die produktenthaltenden Phasen werden bis zum Auftreten einer Trübung einrotiert. Nach Lagerung im Kühlschrank kann das Produkt abgesaugt werden. Man erhält 43 mg (19%) eines gelben Pulvers.

Schmp: 248 °C; IR (KBr): 3193 cm^{-1} (NH), 3050 cm^{-1} (CH, arom.), 2947 cm^{-1} (CH, aliph.), 1665 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.38 (s, 11H, Überlappung von 9H eines s von $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ mit einem m für CH_2 aus dem Piperidinring), 1.48 – 1.53 (m, 4H, 2x CH_2 des Piperidinrings), 1.86 – 1.94 (m, 2H, CH_2), 2.36 – 2.40 (m, 4H, 2x CH_2 des Piperidinrings), 2.42 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.59 (s, 2H, Azepin CH_2), 4.13 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 7.09 – 7.12 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 7.29 – 7.32 (m, 2H, ArH), 7.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.62 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz, ArH), 7.76 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O) $\text{C}=\text{CH}$), 7.88 (dd, 1H, $J = 8.5/1.9$ Hz, ArH), 7.97 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz, (C=O) $\text{CH}=\text{C}$), 8.15 - 8.15 (m, 2H, ArH, Teil des AA'XX'-Systems), 8.21 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz, ArH), 10.30 (s, 1H, NH), 11.48 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 600.1 MHz): δ (ppm) = 31.7 (3x CH_3), 23.9, 25.3 (2x), 25.9, 31.6, 53.9 (2x), 54.8, 66.2 (CH_2), 110.9, 113.5, 114.4 (2x), 120.6, 121.3, 122.4, 127.4, 128.0, 130.8 (2x), 142.4 (tert. C), 34.3, 107.6, 122.9, 126.2, 130.0, 130.2, 131.9, 135.6, 136.8, 141.5, 162.6, 171.3, 187.0 (quart. C); HPLC: 98.5% bei 254 nm und 98.1% bei 280 nm, $t_s = 4.17$ min, $t_m = 1.03$ min ($\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4/\text{Methanol}$)

30:70), λ_{max} : 327 nm; $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ [575.740]; Ber. C 77.19, H 7.18, N 8.34; Gef. C 75.14, H 5.23, N 8.21; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^+ = 575.3148$; Gef. $[\text{M}]^+ = 575.3149$.

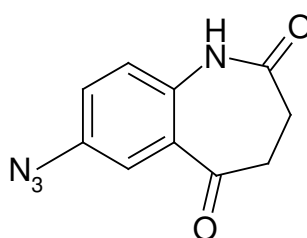
2-(3-Aminopropoxy)-9-tert-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on (64)



250 mg (0.49 mmol) 2-{3-[(9-tert-Butyl-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-d][1]benzazepin-2-yl)oxy]-propyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (**62f**) werden in 5 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 31 μl (1 mmol) Hydrazin-Monohydrat unter Stickstoffbegasung so lange zum Rückfluss erhitzt, bis bei der Reaktionskontrolle mittels DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden kann (nach ca. 3 bis 5 h). Das Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung im Vakuum entfernt und der verbleibende Feststoff säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Methanol/Diethylamin (85+14+1 Teile) als Fließmittel gereinigt. Man erhält 102 mg (50%) gelbe Kristalle.

Schmp.: 195 °C; IR (KBr): 3195 cm^{-1} (NH), 2954 cm^{-1} (CH, aliph.), 1654 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH_3), 1.89 – 1.96 (m, 2H, CH_2), 2.82 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.46 (s, 2H, Azepin CH_2), 3.77 (s, b, NH_2 , Überlappung mit H_2O -Signal), 4.14 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 8.8/2.8$ Hz, ArH), 7.16 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.26 – 7.29 (m, 2H, ArH), 7.37 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz, ArH), 9.89 (s, 1H, NH), 11.49 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 100.6 MHz): δ (ppm) = 31.8 (3x CH_3), 30.5, 31.5, 37.8, 65.6 (CH_2), 111.0, 111.2, 113.4, 115.0, 120.4, 123.6, (tert. C), 34.3, 107.8, 124.1, 126.2, 128.8, 132.5, 135.6, 141.5, 154.7, 171.3 (quart. C); HPLC: 98.8% bei 254 nm und 98.9% bei 280 nm, $t_s = 2.49$ min, $t_m = 1.03$ min ($\text{H}_2\text{O} + (\text{Et}_3\text{N})_2\text{SO}_4/\text{Methanol}$ 40:60), λ_{max} : 230, 320 nm; $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ [377.480]; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+} = 377.2103$; Gef. $[\text{M}]^{+} = 377.2102$.

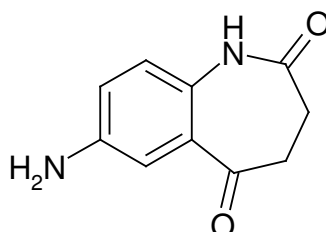
7-Azido-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (65)



301 mg (1 mmol) 7-Iod-3,4-dihydro-1*H*-[1]benzazepin-2,5-dion (**17a**), 78 mg (1.2 mmol) Natriumazid, 19 mg (0.1 mmol) Kupfer(I)iodid, 23 mg L-Prolin und 8 mg fein gepulvertes Natriumhydroxid werden in 2 ml DMSO suspendiert und unter Stickstoffbegasung bei 60 °C gerührt. Die

Umsetzung des Edukts wird mittels DC kontrolliert und ist nach 3 h komplett. 1 g Kieselgel und 2 ml Ethylacetat werden hinzugegeben und gut vermischt. Die Suspension wird auf eine Kieselgelsäule aufgebracht, um die anorganischen und die polaren Bestandteile abzutrennen (Elutionsmittel: Ethylacetat). Die produktenthaltenden, aufgefangenen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt, wobei ein gelbes Öl verbleibt, welches ohne weitere Reinigung direkt weiter für die Synthese von **66** eingesetzt wird, da in dem Produktgemisch neben der Azido-Verbindung **65** bereits teilweise die Amino-Verbindung **66** enthalten ist (Nachweis als gelber Fleck auf der DC-Platte bei Anfärbung mit Ehrlichs Reagenz).

7-Amino-3,4-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2,5-dion (**66**)

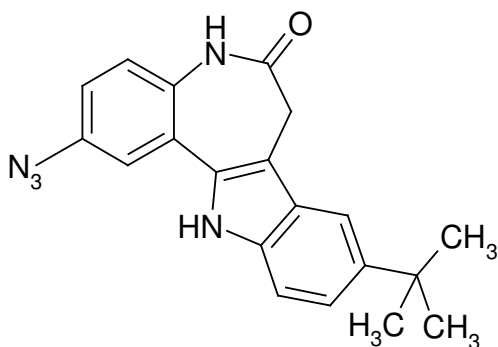


Das ölige Rohprodukt **65** wird in 8 ml Ethanol und 2.7 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 125 mg (2.33 mmol) Ammoniumchlorid und 87 mg (1.33 mmol) Zinkpulver für 15 min zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion ist nach 5 h beendet. Anschließend der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wird 1 ml verdünnte Ammoniaklösung hinzugegeben, bevor die Lösung zur Abtrennung des metallischen Zinkpulvers filtriert wird. Das Filtrat wird mit 30 ml Ethylacetat versetzt und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird solange mit

Ethylacetat extrahiert, bis sie kein auf einer DC-Platte mit Ehrlichs-Reagenz gelb anfärbbares Produkt mehr enthält (ca. 100 ml Ethylacetat). Die gesammelten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man erhält 56 mg (30%) eines grauen Pulvers.

Schmp.: 222 °C (Zers.) (Lit.¹⁸⁴: 236 °C (Zers.); HPLC: 96.7% bei 254 nm und 98.7% bei 280 nm, t_s = 3.00 min, t_m = 1.03 min (ACN/H₂O 52:48), λ_{\max} : 240 nm.

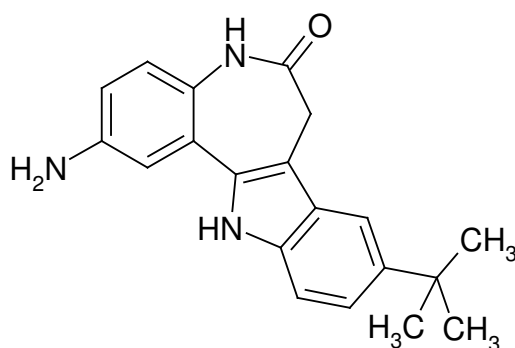
2-Azido-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (67)



388 mg (1.0 mmol) 9-*tert*-Butyl-2-iod-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**27f**), 78 mg (1.2 mmol) Natriumazid, 20 mg (0.1 mmol) Kupfer(I)iodid, 23 mg (0.2 mmol) L-Prolin und 8 mg (0.2 mmol) fein gepulvertes Natriumhydroxid werden in 4 ml DMSO suspendiert und unter Stickstoffbegasung bei 60 °C gerührt. Nach 6 h wird der Ansatz auf 60 ml gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Es bildet sich ein violetter Niederschlag, der abgesaugt und mit 50 ml Wasser und 5 ml Petrolether gewaschen wird. Da in dem Gemisch bereits das Amin **68** enthalten ist

(Nachweis auf der DC-Platte als gelber Fleck mit Ehrlichs Reagenz), wird auf eine weitere Reinigung des Produkts **67** verzichtet und der Niederschlag im noch feuchten Zustand sofort weiterverwendet, um die Entstehung von im Trockenen explosivem Kupfer(I)azid zu vermeiden.

2-Amino-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**68**)

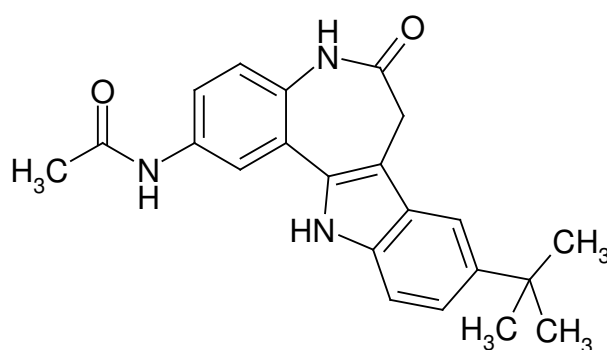


Das noch feuchte Rohprodukt **67** wird zusammen mit 80 mg (1.22 mmol) Zinkpulver in 10 ml DMF suspendiert und nach Zugabe von 5 Tropfen konz. Salzsäure für 15 min zum Rückfluss erhitzt. Dabei wandelt sich die schwarze Suspension in eine gelbe Lösung mit grob suspendiertem Zink um. Anschließend wird der Ansatz heiß filtriert und das gelbe Filtrat zusammen mit 1.5 g Kieselgel im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des verbleibenden Rückstands mit Ethylacetat als Elutionsmittel erhält man 47 mg (47%) eines grauen Pulvers.

Schmp.: 315°C (Zers.); IR (KBr): 3380 cm⁻¹ (NH), 3234 cm⁻¹ (NH), 3034 cm⁻¹ (CH, arom.), 2954 cm⁻¹ (CH, aliph.), 1642 cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR ([D₆]-

DMSO, 600 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.35 (s, 2H, Azepin CH₂), 5.12 (s, 2H, NH₂), 6.60 (dd, 1H, J = 8.5/ 2.5 Hz, ArH), 6.85 (d, 1H, J = 2.5 Hz, ArH), 6.92 (d, 1H, J = 8.6 Hz, ArH), 7.22 (dd, 1H, J = 8.6/1.9 Hz, ArH), 7.32 (dd, 1H, J = 8.5/ 0.4 Hz, ArH), 7.54 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH), 10.60 (s, 1H, NH), 11.30 (s, 1H, NH); ¹³C-NMR ([D₆]-DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 31.9 (3x CH₃), 31.5 (Azepin CH₂), 110.6, 111.1, 114.6, 120.1, 123.5, 124.2 (tert. C), 34.5, 107.6, 113.4, 125.4, 126.4, 133.4, 133.5, 141.4, 145.1, 171.4 (quart. C); HPLC: 99.0% bei 254 nm und 98.4% bei 280 nm, t_s = 3.61 min, t_m = 1.03 min (H₂O+(Et₃N)₂SO₄/Methanol 50:50), λ_{\max} : 229, 316; C₂₀H₂₁N₃O [319.400]; Ber. C 75.21, H 6.63, N 13.16; Gef. C 74.73, H 6.82, N 12.06; HRMS (EI) (m/z): Ber. [M]⁺ = 319.1685; Gef. [M]⁺ = 319.1683.

N-(9-*tert*-Butyl-6-oxo-5,6,7,12-tetrahydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-2-yl)-acetamid (69)



Eine Suspension von 75 mmol (0.24 mmol) 2-Amino-9-*tert*-butyl-7,12-dihydroindolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6(5*H*)-on (**68**) und 82 μ l (0.7 mmol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan wird auf 0 °C abgekühlt und

tropfenweise mit 68 μl (72 mg, 0.7 mmol) Acetanhydrid versetzt. Anschließend wird der Ansatz 30 min zum Rückfluss erhitzt. Die vollständige Umsetzung lässt sich bei der DC-Kontrolle durch Verschwinden des mit Ehrlichs Reagenz gelb reagierenden Eduktflecks nachweisen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft, der verbleibende Rückstand wird mit 2 ml Dichlormethan versetzt und der entstehende weiße Niederschlag abgesaugt. Man erhält 20 mg (24%) eines weißgrauen Pulvers.

Schmp.: 315°C (Zers.); IR (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 2962 cm^{-1} (CH, aliph.), 1663 cm^{-1} (C=O); ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 400.1 MHz): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.47 (s, 2H, Azepin CH_2), 7.16 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.26 (dd, 1H, $J = 8.6/1.7$ Hz, ArH), 7.37 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.43 (dd, 1H, $J = 8.7/2.2$ Hz, ArH), 7.58 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, ArH), 8.03 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, ArH), 9.95 (s, 1H, NH), 10.05 (s, 1H, NH), 11.40 (s, 1H, NH); ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO, 150.9 MHz): δ (ppm) = 23.9, 31.8 (3x CH_3), 31.5 (Azepin CH_2), 111.1, 113.4, 117.1, 119.3, 120.4, 122.4 (tert. C), 34.3, 108.1, 123.4, 126.2, 130.8, 132.5, 135.1, 135.8, 141.5, 168.2, 171.6 (quart. C); HPLC: 97.9% bei 254 nm und 98.4% bei 280 nm, $t_s = 4.46$ min, $t_m = 1.03$ min (ACN/ H_2O 40:60), λ_{max} : 243, 266, 317; $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ [361.437]; HRMS (EI) (m/z): Ber. $[\text{M}]^{+\cdot} = 361.1790$; Gef. $[\text{M}]^{+\cdot} = 361.1783$.

Anhang zu Abschnitt 5.2: Chemikalien mit besonderem Gefahrenpotenzial

Beim Umgang mit Chemikalien sind die einschlägigen Gefahrenhinweise und Sicherheitsregeln zu beachten. Der Einsatz einiger im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Chemikalien beinhaltet ein besonderes Gefahrenpotenzial. Diese Stoffe sind im Folgenden aufgeführt.

Bortribromid

T⁺ Sehr Giftig C Ätzend

R 14-26/28-35

Reagiert heftig mit Wasser – Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken – Verursacht schwere Verätzungen

S 6.3-9-26-28.6-36/37/39-45:

Unter Argon aufbewahren – Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit Polyethylenglykol/Ethanol (1:1) - Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Dibrombutan

T Giftig

R 61-20/21-36:

Kann das Kind im Mutterleib schädigen - Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen

S 53-45:

Exposition vermeiden – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

N,N-Dimethylformamid

T Giftig

R 61–20/21-36:

Kann das Kind im Mutterleib schädigen - Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut – Reizt die Augen

S 53-45:

Exposition vermeiden – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Hydrazin-Monohydrat

T Giftig N Umweltgefährdend

R 45-23/24/25-34-43-50/53:

Kann Krebs erzeugen – Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut – Verursacht Verätzungen – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristige schädliche Wirkungen haben

S 53-45-60-61:

Exposition vermeiden – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) – Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Kaliumhydrid

F Leichtentzündlich C Ätzend

R 15-34:

Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase –
Verursacht Verätzungen

S 7/8-26-36/37/39-43.6-45:

Behälter trocken und dicht geschlossen halten – Bei Berührung mit
den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren
- Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und
Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Zum Löschen Sand verwenden –
kein Wasser verwenden - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt
hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Entsorgung von Kaliumhydrid-Resten durch Behandlung verunreinigter
Gegenstände mit 1-Butanol.

N-Methylpiperazin

C Ätzend

R 10-21-34:

Entzündlich – Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut –
Verursacht Verätzungen

S 16-26-36/37/39-45:

Von Zündquellen fernhalten – Bei Berührung mit den Augen sofort
gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei der Arbeit
geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/
Gesichtsschutz tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt
hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Methylvinylketon

F Leichtentzündlich T⁺ Sehr giftig

R 11-26/28-34:

Leichtentzündlich – Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken –
Verursacht Verätzungen

S 16-36/37/39-38-45:

Von Zündquellen fernhalten – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung,
Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Bei
unzureichender Belüftung Atemschutzgerät tragen – Bei Unfall oder
Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett
vorzeigen)

Morpholin

C Ätzend

R 10-20/21/22-34:

Entzündlich – Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken
und Berührung mit der Haut – Verursacht Verätzungen

S 23-36-45:

Dampf nicht einatmen – Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung
tragen – Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn
möglich dieses Etikett vorzeigen)

Natriumazid

T⁺ Sehr giftig N Umweltgefährdend

R 28-32-50/53:

Sehr giftig beim Verschlucken – Entwickelt bei Berührung mit Säure
sehr giftige Gase - Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in
Gewässern längerfristige schädliche Wirkungen haben

S 28.1-45-60-61:

Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen) - Dieser Stoff und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Paraformaldehyd

Xn Gesundheitsschädlich

R 20/22-36/37/38-40-43:

Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken – Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut – Verdacht auf krebserzeugende Wirkung – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich

S 22-26-36/37:

Staub nicht einatmen – Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren – Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen

Phenylhydrazin und seine Derivate

T Giftig N Umweltgefährdend

R 45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-50-68:

Kann Krebs erzeugen – Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut – Reizt die Augen und die Haut – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Giftig: Sehr ernster Gesundheitsschaden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und Verschlucken – Sehr giftig für Wasserorganismen – Irreversibler Schaden möglich

S 53-45-61:

Exposition vermeiden – Vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn

möglich dieses Etikett vorzeigen) - Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

Triethylamin

F Leichtentzündlich C Ätzend

R 11-20/21/22-35:

Leichtentzündlich - Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut – Verursacht schwere Verätzungen

S 3-16-26-29-36/37/39-45:

Kühl aufbewahren – Von Zündquellen fernhalten - Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren
- Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen - Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich dieses Etikett vorzeigen)

Triphenylphosphin

Xn Gesundheitsschädlich

R 22-43-53:

Gesundheitsschädlich beim Verschlucken – Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich – Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkung haben

S 26-36/37/39-61:

Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren - Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen – Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen

5.3 Erläuterungen zur Durchführung der biologischen Assays und der Bestimmung der Toxizität gegenüber Wirtszellen

Zellkulturbedingungen von *L. donovani* axenischen Amastigoten und Luziferase-exprimierenden Promastigoten

Für alle Untersuchungen wurde die *L. donovani* Zelllinie MHOM/SD/1962/1S-CL2D benutzt.

Die Erzeugung und Kultur der axenischen Amastigoten aus den *L. donovani*-Promastigoten der Zelllinie erfolgte nach den von Debrabant et al.²²¹ beschriebenen Bedingungen. Zunächst wurden die *L. donovani*-Promastigoten in auf pH 5.5 eingestelltem RPMI-1640-Medium, welchem RPMI-1640 Vitaminmix, RPMI-1640 Aminosäuremix, 4 mM L-Glutamin, 100 µM Adenosin, 23 mM Folsäure, 20% (V/V) fetales Kälberserum, 22 mM D-Glucose und 25 mM 2-(N-Morpholin)ethansulfonsäure, 100 IU Penicillin G und 100 µg/ml Streptomycin zugesetzt wurden, bei 26 °C inkubiert. Die Umwandlung der Promastigoten in axenische Amastigoten erfolgte nach Umbettung in einen Brutschrank mit 5% Kohlenstoffdioxid-Anteil in der Luft bei 37 °C.

Für das von Jaffe und Mitarbeitern¹⁹² entwickelte Assay zur Testung der antileishmaniellen Aktivität gegenüber infizierten Makrophagen wurden *L. donovani*-Promastigoten mit dem Luziferase-exprimierenden Genabschnitt aus der Leuchtkäferart *Photinus pyralis* transfiziert. Die manipulierten Promastigoten (*Ld:pSSU-int/LUC*) wurden bei 26 °C in auf pH 6.8 eingestelltem Medium-199 unter Zusatz von 2 mM L-Glutamin, 100 µM

Adenosin, 23 μM Folsäure, BME Vitaminmix, 10% (V/V) Kälberserum, 100 IU Penicillin G, 100 $\mu\text{g/ml}$ Streptomycin und 100 $\mu\text{g/ml}$ Hygromycin B kultiviert.

Zellkulturbedingungen von THP-1 Makrophagen

Die Kultur von THP-1-Makrophagen wurde in RPMI-1640-Medium unter Zusatz von 2 mM L-Glutamin, 10% (V/V) fetalem Kälberserum, 100 IU Penicillin G und 100 $\mu\text{g/ml}$ Streptomycin durchgeführt.

Bestimmung der Wachstumshemmung von axenischen Amastigoten und der GI_{50} -Werte

1.00 mg der Testsubstanz werden in 1 ml DMSO gelöst und mit komplettem Amastigoten-Medium, welchem 1% DMSO zugesetzt wurde, zur doppelten finalen Konzentration verdünnt. Von der Probe werden jeweils 125 μl in drei Kavitäten einer 96-Well Flat-bottom-Mikrotiterplatte (Nunc, Roskilde, Dänemark) pipettiert. Nach Zugabe von jeweils 125 μl einer Amastigoten-Suspension mit 5.0×10^5 Zellen/ml wird die Mikrotiterplatte für 24 h in einen Brutschrank (37 °C, 5% CO_2 -Anteil der Luft) gestellt. Anschließend werden jeweils 25 μl des AlamarBlue[®]-Viability-Kits (AbD Serotec, Oxford, UK) hinzugefügt und die Zellen weitere 24 h inkubiert. Danach wird die Fluoreszenzaktivität der Proben mit einem Microplate Reader (Fluoroskan Ascent FL, Finnland) bei einer Anregungswellenlänge von $\lambda_{\text{ex}} = 544$ nm und einer Analysatorwellenlänge von $\lambda_{\text{em}} = 590$ nm vermessen. Als Negativkontrolle werden jeweils Proben vermessen, die neben dem Amastigotenmedium und Amastigoten kein

bzw. 1% DMSO enthalten. Es wurde jeweils kein inhibitorischer Effekt auf das Amastigotenwachstum festgestellt. Für die Positivkontrolle werden Proben vorbereitet, die Amphotericin B (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) enthalten. Bei der Vermessung einer finalen Amphotericin-Konzentration von 1 μM wurde das Amastigotenwachstum jeweils zu mehr als 90% gehemmt.

Zur Bestimmung der GI_{50} -Werte wurde für jeweils elf verschiedene Substanzkonzentrationen (0.06 μM , 0.12 μM , 0.24 μM , 0.46 μM , 0.94 μM , 1.88 μM , 3.75 μM , 7.5 μM , 15 μM , 30 μM , 60 μM) die prozentuale Hemmung des Wachstums von axenischen Amastigoten bestimmt. Es wurde für jede Konzentration eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Die Auswertung erfolgte zunächst graphisch durch Auftragung der Werte in ein Koordinatensystem (x-Achse: Logarithmus der Konzentration, y-Achse: Prozentuale Wachstumshemmung). Mithilfe des GraphPad Prism®-Programms Version 5 wurden anschließend die GI_{50} -Werte ermittelt.

Bestimmung der Wachstumshemmung von Amastigoten in infizierten Makrophagen

THP-1-Zellen in der log-Wachstumsphase werden drei Tage lang in RPMI-1640-Medium, welches 1 μM Retinolsäure (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) enthält, inkubiert. Dabei differenziert die monozytische humane Leukämie-Zelllinie zu Makrophagen aus. Durch dreimaliges Waschen der Zellen mit RPMI-1640-Medium, d.h. Zentrifugation bei 250 x g für 4 min bei 4 °C, wird anschließend der Überschuss an Retinolsäure entfernt. Die Makrophagen werden in RPMI-1640-Medium resuspendiert und in 75 ml Gewebekulturflaschen überführt (Costar Brand, NUNC™, Dänemark).

Ld:pSSU-int/LUC Promastigoten, die sich in der stationären Wachstumsphase befinden, werden im dreifachen Überschuss zu den suspendierten Makrophagen hinzugegeben und bei 5% CO₂ im Brutschrank 16 h lang bei 37 °C inkubiert, um eine vollständige Infektion der Makrophagen mit Promastigoten und anschließende intrazelluläre Differenzierung der Promastigoten zu Amastigoten zu gewährleisten. Verbliebene extrazelluläre Promastigoten können durch vier- bis fünffache achtminütige Zentrifugation bei 210 x g und 4 °C abgetrennt werden. Eine mikroskopische Analyse wird zur Überprüfung des Erfolgs dieser Maßnahme herangezogen. Die infizierten Makrophagen werden in RPMI-1640-Medium resuspendiert, gezählt und in Portionen zu 1 x 10⁵ Zellen in 50 µl Medium/Kavität in drei Kavitäten pro Testsubstanz aufgeteilt. Hierbei werden opaque 96-well Flat-bottom Mikroplatten (Costar Brand, NUNC™, Dänemark) verwendet. Eine Lösung von 1.00 mg Testsubstanz in 1000 µl DMSO wird in RPMI-1640-Medium, welches 1% DMSO enthält, so verdünnt, dass die Konzentration 10 µM beträgt. Zu jeder der drei Makrophagen-Proben werden 50 µl Testsubstanz-Lösung gegeben. Nach einer Inkubationszeit von 48 h im Brutschrank bei 37 °C und 5% CO₂ werden die Zellen durch die Zugabe von Steady-Glo® Luciferase-Assay-Substrat (100 µl/ well, Promega, MT, USA) lysiert. Nach 10 min wird die Lumineszenz mit Hilfe eines Microplatte Readers (Luminometer Mithras LB 940, Berthold Technologies, Deutschland) gemessen. Bei den auf jeder verwendeten Mikroplatte befindlichen Negativkontrollen mit RPMI-1640-Medium mit und ohne DMSO-Zusatz ergab sich keine Wachstumshemmung der Amastigoten, wohingegen bei Proben mit Amphotericin B (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) eine Wachstumshemmung von mehr als 90% gefunden wurde.

Assay zur Bestimmung der Toxizität gegenüber Wirtszellen

In einem analogen Test wie für den Test auf Wachstumshemmung von Amastigoten beschrieben, werden 1.00 mg der Testsubstanz in 1000 µl DMSO gelöst und mit RPMI-1640-Medium, welchem 1% DMSO zugesetzt wurde, zur doppelten finalen Konzentration verdünnt. Von der Probe werden jeweils 125 µl in drei Kavitäten einer 96-Well Flat-bottom-Mikrotiterplatte (Nunc, Roskilde, Dänemark) pipettiert. Es werden jeweils 125 µl einer THP-1-Makrophagen-Suspension mit 8.0×10^5 Zellen/ml hinzugegeben und die Mikrotiterplatte 48 h lang bei 37 °C und 5% CO₂-Anteil der Luft im Brutschrank inkubiert. Anschließend werden jeweils 25 µl des AlamarBlue®-Viability-Indikators (AlamarBlue®-Viability-Kit, AbD Serotec, Oxford, UK) hinzugefügt, woraufhin die Zellen weitere 3 h inkubiert werden. Die Fluoreszenzaktivität der Proben wird mit einem Microplate Reader wie zuvor beschrieben vermessen. Als Negativkontrolle werden jeweils auf jeder Mikrotiterplatte Proben vermessen, die in einer THP-1-Makrophagen-Suspension ohne Testsubstanz kein bzw. 1% DMSO enthalten. Es wurde jeweils kein inhibitorischer Effekt gegen THP-1-Makrophagen festgestellt.

5.4 Erweiterte Tabelle mit Literaturangaben zur antileishmaniellen Wirkung von auf dem Markt bzw. in klinischen Prüfungen befindlichen Arzneistoffen

Arzneistoff	Promastigoten		Amastigoten		Infizierte Makrophagen	
	IC ₅₀	Testorganismus	IC ₅₀	Testorganismus	IC ₅₀	Testsystem
Natrium-stibogluconat (Pentostam®)	470 µg Sb(V)/ml = 3860 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁹	220 µg Sb(V)/ml = 1810 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁹	30 µg Sb(V)/ml = 246 µM	<i>L. mexicana</i> in J774A.1 Maus- Makrophagen ¹⁹⁸
	410 µg Sb(V)/ml	<i>L. amazonensis</i> ₁₉₉	270 µg Sb(V)/ml	<i>L. amazonensis</i> ₁₉₉	0.6 µM Penstostam	<i>L. donovani</i> in periton. Maus- makrophagen ⁸⁷
	248 µg Sb(V)/ml	<i>L. infantum</i> ¹⁹⁹	134 µg Sb(V)/ml	<i>L. infantum</i> ¹⁹⁹	4.2 µg/ml Pentostam	<i>L. donovani</i> in periton. Maus- makrophagen ²²²
	10000 µg Sb(V)/ml = 82000 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	48 µg Sb (V)/ml = 394 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸		
Meglumin-antimonat (Glucantime®)	11000 µg Sb(V)/ml = 90000 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	30 µg Sb(V)/ml = 246 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	29 µg Sb(V)/ml	<i>L. mexicana</i> in J774A.1 Maus- makrophagen ¹⁹⁸
					40 µg Sb(V)/ml	<i>L. donovani</i> in THP-1- Makroph. ²²³
Amphotericin B	0.14 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁹	0.21 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁹	0.25 µg/ ml = 0.30 µM	<i>L. mexicana</i> in J774A.1 Maus- Makrophagen ¹⁹⁸
	0.16 µM	<i>L. amazonensis</i> ₁₉₉	0.26 µM	<i>L. amazonensis</i> ₁₉₉	0.043 µg/ ml = 0.05 µM	<i>L. infantum</i> in THP-1- Makroph. ²²³
	0.24 µM	<i>L. infantum</i> ¹⁹⁹	0.79 µM	<i>L. infantum</i> ¹⁹⁹	0.09 µM	<i>L. donovani</i> in periton. Maus- makrophagen ²²²
	0.14 µg/ ml = 0.15 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	0.28 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸		

Arzneistoff	Promastigoten		Amastigoten		Infizierte Makrophagen	
	IC ₅₀	Testorganismus	IC ₅₀	Testorganismus	IC ₅₀	Testsystem
Pentamidin	1.03 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁹	7.95 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁹	3.4 µg/ml = 10.0 µM	<i>L. mexicana</i> in J774A.1 Maus- Makrophagen ¹⁹⁸
	0.48 µM	<i>L. amazonensis</i> ¹⁹⁹	4.52 µM	<i>L. amazonensis</i> ¹⁹⁹	0.05 µg/ml = 0.15 µM	<i>L. infantum</i> in THP-1- Makrophagen ²²³
	0.45 µM	<i>L. infantum</i> ¹⁹⁹	4.55 µM	<i>L. infantum</i> ¹⁹⁹		
	2.5 µM	<i>L. infantum</i> ⁶⁵	2.9 µM	<i>L. donovani</i> ⁹⁵		
Miltefosin	26.73 µM	<i>L. donovani</i> ²⁰⁰	3 µg/ml = 7.1 µM	<i>L. mexicana</i> ²⁰¹	17.47 µM	<i>L. donovani</i> in J774A.1 Maus- Makrophagen ²⁰⁰
	51 µg/ml = 125 µM	<i>L. mexicana</i> ²⁰¹			3.9 µM	<i>L. donovani</i> (LV9) in periton. Maus- Makrophagen ²⁰²
					0.2 µM	<i>L. donovani</i> (Nandi-II) in periton. Maus- Makrophagen ²⁰²
					11.39 µM	<i>L. donovani</i> (LV9) in periton. Maus- Makrophagen ⁷⁰
Paramomycin	54 µg/ ml = 88 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	41 µg/ ml = 67 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	11 µM	<i>L. donovani</i> in periton. Maus- Makrophagen ²²²
Sitamaquin	9.7 µg/ ml = 28 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	12 µg/ ml = 35 µM	<i>L. mexicana</i> ¹⁹⁸	7.2 µg/ ml = 21 µM	<i>L. mexicana</i> in J774A.1 Maus- Makrophagen ¹⁹⁸

6 Literaturverzeichnis

- [1] Leishman, W. B.: On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *Br. Med. J.* **1903**, *i*, 1252-1254.
- [2] Donovan, C. H.: On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. *Br. Med. J.* **1903**, *ii*, 79.
- [3] Niedrig, M., Reinhardt, B., Burchard, G.-D., Schmitz, H., Tannich, E., Tintelnot, K., Laude, G., Alpers, K., Stark, K., Mehlhose, J.: *Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten*. **2006**, Robert Koch-Institut, Berlin, 120-122.
- [4] Kayser, F. H., Bienz, K. A., Eckert, J., Zinkernagel, R. M.: *Medizinische Mikrobiologie*. 9. Aufl., **1997**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 498.
- [5] Seitz, H. M., Maier, W.: 37. Parasitologie In: *Medizinische Mikrobiologie*. H. Brandis, Eggers, H. J., Köhler, W., Pulverer, G. (Hrsg.), 7. Aufl., **1994**, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 644-648.
- [6] Ashford, R. W., Desjeux P., deRaadt, P.: Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. *Parasitol. Today* **1992**, *8*, 104-105.
- [7] Desjeux, P.: Leishmaniasis: Public health aspects and control. *Clin. Dermatol.* **1996**, *14*, 417-423.
- [8] Thakur, C. P.: Leishmania research - the challenges ahead. *Indian J. Med. Res.* **2006**, *123*, 193-194.
- [9] Desjeux, P.: The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans. R. Soc. Trop. Hyg.* **2001**, *95*, 239-243.
- [10] *The World Health Report: 2004: Changing history*. **2004**, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- [11] Herwaldt, B. L.: Leishmaniasis. *Lancet* **1999**, *354*, 1191-1199.

- [12] Paredes, R., Munoz, J., Diaz, I., Domingo, P., Gurgui, M., Clotet, B.: Leishmaniasis in HIV infection. *J. Postgrad. Med.* **2003**, 49, 39-49.
- [13] Davidson, R. N.: Visceral leishmaniasis in clinical practice. *J. Infect.* **1999**, 39, 112-116.
- [14] Desjeux, P.: Global control and *Leishmania* HIVco-Infection. *Clin. Dermatol.* **1999**, 17, 317-325.
- [15] Ashford, R. W.: The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int. J. Parasitol.* **2000**, 30, 1269-1281.
- [16] Hommel, M.: Visceral leishmaniasis: Biology of the parasite. *J. Infect.* **1999**, 39, 101-111.
- [17] Ashford, R. W.: Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin. Dermatol.* **1996**, 14, 523-532.
- [18] Roberts, M. T. M.: Current understandings on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment. *Br. Med. Bull.* **2006**, 75-76, 115-130.
- [19] Cupolillo, E., Medina-Acosta, E., Noyes, H., Grimaldi, G.: A revised classification for *Leishmania* and *Endotrypanum*. *Parasitol. Today* **2000**, 16, 142-144.
- [20] Singh, S.: New developments in diagnosis of leishmaniasis. *Indian J. Med. Res.* **2006**, 123, 311-330.
- [21] Shaha, C.: Apoptosis in *Leishmania* species & its relevance to disease pathogenesis. *Indian J. Med. Res.* **2006**, 123, 233-244.
- [22] Mishra, J., Saxena, A., Singh, S.: Chemotherapy of leishmaniasis: Past, present and future. *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 1153-1169.
- [23] Gillespie, R. D., Lamine, M., Mbow, M., Titus, R. G.: The immunomodulatory factors of bloodfeeding arthropod saliva. *Parasite Immunol.* **2000**, 22, 319-331.

- [24] Zilberstein, D.: 32. Adaptation of *Leishmania species* to an acid environment In: *Biochemical Parasitology*. G. H. Coombs, North, M. J. (Hrsg.), **1999**, Taylor and Francis, London, 349-358.
- [25] Mosser, D. M., Brittingham, A.: *Leishmania*, macrophages and complement: A tale of subversion and exploitation. *Parasitology* **1999**, 7, S9-S23.
- [26] Proudfoot, I., Nikolaev, A. V., Feng, G. J., Wei, W. Q., Ferguson, M. A., Brimacombe, J. S., Liew, F. Y.: Regulation of the expression of nitric oxide synthase and leishmanicidal activity by glycoconjugates of *Leishmania* lipophosphoglycan in murine macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 10984–10989.
- [27] Späth, G. F., Epstein, L., Leader, B., Singer, S. M., Avila, H. A., Turco, S. J., Beverley, S. M.: Lipophosphoglycan is a virulence factor distinct from related glycoconjugates in the protozoan parasite *Leishmania major*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 9258-9263.
- [28] Desjardins, M., Descoteaux, A.: Inhibition of phagolysosomal biogenesis by the *Leishmania* lipophosphoglycan. *J. Exp. Med.* **1997**, 185, 2061-2068.
- [29] Ponte-Sucre, A.: Physiological consequences of drug resistance in *Leishmania* and their relevance for chemotherapy. *Kinetoplast. Biol. Dis.* **2003**, 2, 1-10.
- [30] Puentes, S. M., Sacks, D. L., da Silva, R. P., Joiner, K. A.: Complement binding by two developmental stages of *Leishmania major* promastigotes varying in expression of a surface lipophosphoglycan. *J. Exp. Med.* **1988**, 167, 887-902.
- [31] Cruz, I., Morales, M. A., Noguer, I., Rodríguez, A., Alvar, J.: *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet* **2002**, 359, 1124-1125.
- [32] Larson, E. E., Marsden, P. D.: The origin of espundia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1987**, 81, 880.
- [33] Pérez, E. J.: Espundia named by Raimondi in 1874. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1990**, 84, 175.

-
- [34] Kedzierski, L., Zhu, Y., Handman, E.: *Leishmania* vaccines: Progress and problems. *Parasitology* **2006**, 133, S87-S112.
- [35] Hepburn, N. C.: Cutaneous leishmaniasis. *Clin. Exp. Dermatol.* **2000**, 25, 363-370.
- [36] Dowlati, Y.: Cutaneous leishmaniasis: Clinical aspects. *Clin. Dermatol.* **1996**, 14, 425-431.
- [37] Tabbara, K. A., Peters, N. C., Afrin, F., Mendez, S., Bertholet, S., Belkaid, Y., Sacks, D. L.: Conditions influencing the efficacy of vaccination with live organisms against *Leishmania major* infection. *Infect. Immun.* **2005**, 73, 4714-4722.
- [38] Modabber, F.: Experiences with vaccines against cutaneous leishmaniasis: Of men and mice. *Parasitology* **1989**, 98, S49-S60.
- [39] Marsden, P. D.: Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1986**, 80, 859-876.
- [40] Motta, A. C., Arruda, D., Souza, C. S., Foss, N. T.: Disseminated mucocutaneous leishmaniasis resulting from chronic use of corticosteroid. *Int. J. Dermatol.* **2003**, 42, 702-706.
- [41] Berman, J.: Visceral leishmaniasis in the New world & Africa. *Indian J. Med. Res.* **2006**, 123, 289-294.
- [42] Malla, N., Mahajan, R. C.: Pathophysiology of visceral leishmaniasis - some recent concepts. *Indian J. Med. Res.* **2006**, 123, 267-274.
- [43] Bernier, R., Barbeau, B., Tremblay, M. J., Olivier, M.: The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor- κ B elements. *J. Immunol.* **1998**, 160, 2881-2888.
- [44] Sundar, S., Chatterjee, M.: Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities. *Indian J. Med. Res.* **2006**, 123, 345-352.

- [45] O'Neil, M. J., Heckelman, P. E., Koch, C. B., Roman, K. J.: *The Merck Index*. 14. Aufl., **2006**, Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, USA, 687.
- [46] Roberts, W. L., McMurray, W. J., Rainey, P. M.: Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumine antimonate (glucantime). *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 1076–1082.
- [47] Veeken, H., Ritmeijer, K., Seaman, J., Davidson, R.: A randomized comparison of branded sodium stibogluconate and generic sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis under field conditions in Sudan. *Trop. Med. Int. Health.* **2000**, 5, 312–317.
- [48] Singh, N.: Drug resistance mechanisms in clinical isolates of *Leishmania donovani*. *Indian J. Med. Res.* **2006**, 123, 411-422.
- [49] Lucumi, A., Robledo, S., Gama, V., Saravia, N. G.: Sensitivity of *Leishmania viannia panamensis* to pentavalent antimony is correlated with the formation of cleavable DNA-protein complexes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 42, 1990–1995.
- [50] Davidson, R. N.: Practical guide for the treatment of leishmaniasis. *Drugs* **1998**, 56, 1009-1018.
- [51] Sundar, S.: Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop. Med. Int. Health.* **2001**, 6, 849-854.
- [52] Lira, R., Sundar, S., Makharia, A., Kenney, R., Gam, A., Saraiva, E., Sacks, D.: Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian kala-azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of *Leishmania donovani*. *J. Infect. Dis.* **1999**, 180, 564-567.
- [53] Ouellette, M., Drummelsmith, J., Papadopolou, B.: Leishmaniasis: Drugs in the clinic, resistance and new developments. *Drug Resist. Updates* **2004**, 7, 257-266.

- [54] Barat, C., Zhao, C., Ouelette, M., Tremblay, M. J.: HIV-1 replication is stimulated by sodium stibogluconate, the therapeutic mainstay in the treatment of leishmaniasis. *J. Inf. Dis.* **2007**, *195*, 236-245.
- [55] Goad, J. L., Holz, G. G., Beach, D. H.: Sterols of *Leishmania* species, implications for biosynthesis. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1984**, *10*, 161-170.
- [56] Brajtburg, J., Powderly, W. G., Kobayashi, G. S., Medoff, G.: Amphotericin B: Current understanding of mechanisms of action. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 183–188.
- [57] Croft, S. L., Seifert, K., Yardley, V.: Current scenario of drug development for leishmaniasis. *Indian J. Med. Res.* **2006**, *123*, 399-410.
- [58] Wasan, K. M., Morton, R. E., Rosenblum, M. G., Lopez-Berestein, G.: Decreased toxicity of liposomal amphotericin B due to association of amphotericin B with high-density lipoproteins: Role of lipid transfer protein. *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1006-1010.
- [59] Sundar, S., Mehta, H., Suresh, A. V., Singh, S. P., Rai, M., Murry, H. W.: Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: Conventional versus lipid formulations. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, *38*, 377-383.
- [60] Sundar, S., Gupta, L. B, Rastogi, V., Agrawal, G., Murray, H. W.: Short-course, cost-effective treatment with amphotericin B-fat emulsion cures visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2000**, *94*, 200-204.
- [61] Sundar, S., Mehta, H., Chhabra, A., Singh, V., Chauhan, V., Desjeux, P., Rai, M.: Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, 608-613.
- [62] Bray, P. G., Barrett, M. P., Ward, S. A., de Koning, H.: Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: Past, presence, future. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 232-239.
- [63] Chen, L. B.: Mitochondrial membrane potential in living cells. *Ann. Rev. Cell Biol.* **1988**, *4*, 155-181.

- [64] Basselin, M., Badet-Denisot, M.-A., Robert-Gero, M.: Modification of kinetoplast DNA minicircle composition in pentamidine-resistant *Leishmania*. *Acta Tropica* **1998**, 70, 43-61.
- [65] Nguewa, P. A., Fuertes, M. A., Cepeda, V., Iborra, S., Carrión, J., Valladares, B., Alonso, C., Pérez, J. M.: Pentamidine is an antiparasitic and apoptotic drug that selectively modifies ubiquitin. *Chem. Biodivers.* **2005**, 2, 1387-1400.
- [66] Vercesi, A. E., Docampo, R.: Ca^{2+} transport by digitonin-permeabilized *Leishmania donovani*. Effects of Ca^{2+} , pentamidine and WR-6026 on mitochondrial membrane potential in situ. *Biochem. J.* **1992**, 284, 463-467.
- [67] Kuryshv, Y. A., Ficker, E., Wang, L., Hawryluk, P., Dennis, A. T., Wible, B., Brown, A. M., Kang, J., Chen, X.-L., Sawamura, K., Reynolds, W., Rampe, D.: Pentamidine-induced long QT syndrome and block of hERG trafficking. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 312, 316-323.
- [68] Clement, B., Bürenheide, A., Rieckert, W., Schwarz, J.: Diacetyl-diamidoximeester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: Synthesis, in vitro and in vivo biotransformation. *ChemMedChem* **2006**, 1, 1260-1267.
- [69] Fachinformation Miltex, Baxter - Stand September 2004. *Baxter Oncology GmbH, 33790 Halle/Westfalen* **2004**, 1-3.
- [70] Croft, S. L., Neal, R. A., Pendergast, W., Chan, J. H.: The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against *Leishmania donovani*. *Biochem. Pharmacol.* **1987**, 36, 2633-2636.
- [71] Kuhlencord, A., Maniera, T., Eibl, H., Unger, C.: Hexadecylphosphocholine: Oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, 36, 1630-1634.
- [72] Fachinformation Impavido Kapseln, Zentaris - Stand Dezember 2005. *Zentaris GmbH, 60314 Frankfurt* **2005**, 1-3.

- [73] Bhattacharya, S. K., Jha, T. K., Sundar, S., Thakur, C. P., Engel, J., Sindermann, H., Junge, K., Karbwang J., Bryceson, A. D. M., Berman, J. D.: Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, 38, 217-221.
- [74] Paris, C., Loiseau, P. M., Bories, C., Bréard, J.: Miltefosine induces apoptosis-like death in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 852-859.
- [75] Lux, H., Heise, N., Klenner, T., Hart, D., Opperdoes, F. R.: Ether-lipid (alkyl-phospholipid) metabolism and the mechanism of action of ether-lipid analogues in *Leishmania*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2000**, 111, 1-14.
- [76] Pérez-Victoria, F. J., Gamarro, F., Ouellette, M., Castanys, S.: Functional cloning of the miltefosine transporter: A novel P-type phospholipid translocase from *Leishmania* involved in drug resistance I. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 49965-49971.
- [77] Bryceson, A.: A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistance. *Trop. Med. Int. Health* **2001**, 6, 928-934.
- [78] Seifert, K., Croft, S. L.: In vitro and in vivo interactions between miltefosine and other antileishmanial drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 73-79.
- [79] Chunge, C. N., Owate, J., Pamba, H. O., Donno, L.: Treatment of visceral leishmaniasis in Kenya by aminosidine alone or combined with sodium stibogluconate. *Trans. R. Soc. Trop. Med.* **1990**, 84, 221-225.
- [80] Maarouf, M., de Kouchkovsky, Y., Brown, S., Petit, P. X., Robert-Gero, M.: *In vivo* interference of paromomycin with mitochondrial activity of *Leishmania*. *Exp. Cell Res.* **1997**, 232, 339-348.
- [81] Maarouf, M., Lawrence, F., Croft, S. L., Robert-Gero, M.: Ribosomes of *Leishmania* are a target for the aminoglycosides. *Parasitol. Res.* **1995**, 81, 421-425.
- [82] Tekwani, B. L., Walker, L. A.: 8-Aminochinolines: Future role as antiprotozoal drugs. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2006**, 19, 623-631.

- [83] Duenas-Romero, A. M., Loiseau, P.M., Saint-pierre-Chazalet, M.: Interaction of sitamaquine with membrane lipids of *Leishmania donovani* promastigotes. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, 1768, 246-252.
- [84] Jha, T. K., Sundar, S., Thakur, C. P., Felton, J. M., Sabin, A. J., Horton, J.: A phase II dose-ranking study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 73, 1005-1011.
- [85] Wasunna, M., K., Rashid, J. R., Mbui, J., Kirigi, G., Kinoti, D., Lodenyo, H., Felton, J. M., Sabin, A. J., Horton, J.: A phase II dose-increasing study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 73, 871-876.
- [86] Chen, M., Christensen, S. B., Blom, J., Lemmich, E., Nadelmann, L., Fich, K., Theander, T. G., Kharazmi, A.: Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 2550-2556.
- [87] Liu, M., Wilairat, P., Croft, S. L., Tan, A., Go, M.-L.: Structure-activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2729-2738.
- [88] Nielsen, S. F., Christensen, S. B., Cruciani, G., Kharazmi, A., Liljefors, T.: Antileishmanial Chalcones: Statistical design, synthesis, and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4819-4832.
- [89] Boeck, P., Falcao, C. A. B., Leal, P. C., Yunes, R. A., Filho, V. C., Torres-Santos, E. C., Rossi-Bergmann, B.: Synthesis of chalcone analogues with increased anti-leishmanial activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1538-1545.
- [90] Hermoso, A., Jiménez, I. A., Mamani, Z. A., Bazzocchi, I. L., Pinero, J. E., Ravelo, A. G., Valladares, B.: Antileishmanial activities of dihydrochalcones from *Piper elongatum* and synthetic related compounds. Structural requirements for activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3975-3980.

- [91] Zhai, L., Chen, M., Blom, J., Theander, T. G., Christensen, A. B., Kharazmi, A.: The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, 43, 793-803.
- [92] Zhai, L., Chen, M., Blom, J., Chen, M., Christensen, A. B., Kharazmi, A.: The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 2742-2748.
- [93] Salem, M. M., Werbovetz, K. A.: Antiprotozoal compounds from *Psoralea arguta*. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 108-111.
- [94] Nielsen, S. F., Kharazmi, A., Christensen, S. B.: Modifications of the α,β -double bond in chalcones only marginally affect the antiprotozoal activities. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 937-945.
- [95] Gutteridge, C. E., Vo, J. V., Tillett, C. B., Vigilante, J. A., Dettmer, J. R., Patterson, S. L., Werbovetz, K. A., Caspers, J., Nichols, D. A., Bhattacharjee, A. K., Gerena, L.: Antileishmanial and antimalarial chalcones: Synthesis, efficacy and cytotoxicity of pyridinyl and naphthalenyl analogs. *Med. Chem.* **2007**, 3, 115-119.
- [96] Kayser, O., Kiderlen, A. F.: *In vitro* leishmanicidal activity of naturally occurring chalcones. *Phytother. Res.* **2001**, 15, 148-152.
- [97] Chen, M., Zhai, L., Christensen, S. B., Theander, T. G., Kharazmi, A.: Inhibition of fumarate reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by chalcones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, 45, 2023-2029.
- [98] Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A. T., Corrêa, R., Eger-Mangrich, I., Steindel, M., Grisard, E. C., Assreuy, J., Calixto, J. B., Santos, A. R. S.: Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47, 1449-1451.
- [99] Bhattacharjee, A. K., Geyer, J. A., Woodard, C. L., Kathcart, A. K., Nichols, D. A., Prigge, S. T., Li, Z., Mott, B. T., Waters, N. C.: A three-dimensional in silico pharmacophore model for inhibition of *Plasmodium falciparum* cyclin-dependent

- kinases and discovery of different classes of novel Pfmrk specific inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5418-5426.
- [100] Mi-Ichi, F., Miyadera, H., Kobayashi, T., Takamiya, S., Waki, S., Iwata, S., Shibata, S., Kita, K.: Parasite mitochondria as a target of chemotherapy: Inhibitory effect of lidochalcone A on the *Plasmodium falciparum* respiratory chain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2005**, *1056*, 46-54.
- [101] Achanta, G., Modzelewska, A., Feng, L., Khan, S. R., Huang, P.: A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 426-433.
- [102] Modzelewska, A., Pettit, C., Achanta, G., Davidson, N. E., Huang, P., Khan, S. R.: Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3491–3495.
- [103] Edwards, M. L., Stemerick, D. M., Sunkara, P. S.: Chalcones: A new class of antimitotic agents. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1948-1954.
- [104] Akihisa, T., Tokuda, H., Hasegawa, D., Ukiya, M., Kimura, Y., Enjo, F., Suzuki, T., Nishino, H.: Chalcones and other compounds from the exudates of *Angelica keiskei* and their cancer chemoprotective effects. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 38-42.
- [105] Ducki, S.: The development of chalcones as promising anticancer agents. *IDrugs* **2007**, *10*, 42-46.
- [106] Yang, E. B., Guo, Y. J., Zhang, K., Chen, Y. Z., Mack, P.: Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by chalcone derivatives. *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1550*, 144-152.
- [107] Won, S.-J., Liu, C.-T., Tsao, L.-T., Weng, J.-R., Ko, H.-H., Wang, J.-P., Lin, C.-N.: Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 103-112.
- [108] Corrêa, R., Pereira, M. A. S., Buffon, D., dos Santos, L., Cechinel-Filho, V., Santos, A. R. S., Nunes, R. J.: Antinociceptive properties of chalcones.

- Structure-activity relationships. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, 334, 332-334.
- [109] de Campos-Buzzi, F., de Campos, J. P., Tonini, P. P., Corrêa, R., Yunes, R. A., Boeck, P., Cechinel-Filho, V.: Antinociceptive effects of synthetic chalcones obtained from xanthoxylene. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, 339, 361-365.
- [110] Nowakowska, Z.: A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 125-137.
- [111] Kunick, C.: Synthese von 7,12-Dihydro-indolo[3,2-*d*][1]benzazepin-6-(5*H*)-onen und 6,11-Dihydro-thieno-(3',2':2,3)azepino[4,5-*b*]indol-5-(4*H*)-on. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, 325, 297-299.
- [112] Kunick, C., Lauenroth, K., Wieking, K., Xie, X., Schultz, C., Gussio, R., Zaharevitz, D., Leost, M., Meijer, L., Weber, A., Jørgensen, F.S., Lemcke, T.: Evaluation and comparison of 3D-QSAR CoMSIA models for CDK1, CDK5, and GSK-3 inhibition by paullones. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 22-36.
- [113] Kunick, C., Zeng, Z., Gussio, R., Zaharevitz, D., Leost, M., Totzke, F., Schächtele, C., Kubbutat, M., Meijer, L., Lemcke, T.: Structure-aided optimization of kinase inhibitors derived from alsterpaullone. *ChemBioChem* **2005**, 6, 541-549.
- [114] Meijer, L., Leost, M., Lozach, O., Schmitt, S., Kunick, C.: 167. Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates: The paullones: A family of pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases and glycogen synthase kinase 3 In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. L. A. Pinna, Cohen, P. W. (Hrsg.), **2005**, Springer Verlag, 47-64.
- [115] Lahusen, T., De Sierva, A., Kunick, C., Senderowicz, A. M.: Alsterpaullone, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, induces apoptosis by activation of caspase-9 due to perturbation in mitochondrial membrane potential. *Mol. Carcinog.* **2003**, 36, 183-194.

- [116] Martinez, A., Castro, A., Dorronso, I., Alonso, M.: Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, and inflammation. *Med. Res. Rev.* **2002**, 22, 373-384.
- [117] Leost, M., Schultz, C., Link, A., Wu, Y.-Z., Biernat, J., Mandelkow, E.-M., Bibb, J. A., Snyder, G. L., Greengard, P., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Senderowicz, A. M., Sausville, E. A., Kunick, C., Meijer, L.: Paullones are potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β and cyclin-dependent kinase 5/p25. *Eur. J. Biochem.* **2000**, 5983-5994.
- [118] Planel, E., Sun, X., Takasima, A.: Role of GSK-3 β in Alzheimer's disease pathology. *Drug Dev. Res.* **2002**, 56, 491-510.
- [119] Mussmann, R., Geese, M., Harder, F., Kegel, S., Andag, U., Lomow, A., Burk, U., Onichtchouk, D., Dohrmann, C., Austen, M.: Inhibition of GSK3 promotes replication and survival of pancreatic beta cells. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 12030-12037.
- [120] Naula, C., Parsons, M., Mottram, J. C.: Protein kinases as drug targets in trypanosomes and *Leishmania*. *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, 1754, 151-159.
- [121] Hammarton, T. C., Mottram, J. C., Doerig, C.: 10. The cell cycle of parasitic protozoa: potential for chemotherapeutic exploitation In: *Cell cycle research*. L. Meijer, Jèséquel, A., Roberge, M. (Hrsg.), **2003**, Life in Progress, CRNS, Station Biologique, Roscoff, Frankreich, 91-101.
- [122] Hassan, P., Fergusson, D., Grant, K. M., Mottram, J. C.: The CRK3 protein kinase is essential for cell cycle progression of *Leishmania mexicana*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2001**, 113, 189-198.
- [123] Grant, K., Hassan, P., Anderson, J. S., Mottram, J. C.: The *crk3* gene of *Leishmania mexicana* encodes a stage-regulated cdc2-related histone H1 kinase that associates with p12^{cks1}. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 10153-10159.
- [124] Grant, K. M., Dunion, M. H., Yardley, V., Skaltsounis, A-L., Marko, D., Eisenbrand, G., Croft, S. L., Meijer, L., Mottram, J. C.: Inhibitors of *Leishmania*

- mexicana* CRK3 cyclin-dependent kinase: Chemical library screen and antileishmanial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3033-3042.
- [125] Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Leost, M., Senderowicz, A. M., Lahusen, T., Kunick, C., Meijer, L., Sausville, E. A.: Discovery and initial characterization of the paullones, a novel class of small-molecule inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2566-2569.
- [126] Schultz, C., Link, A., Leost, M., Zaharevitz, D.W., Gussio, R.; Sausville, E.A., Meijer, L., Kunick, C.: Paullones, a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis, evaluation of CDK1/Cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J. Med. Chem* **1999**, 2909-2919.
- [127] Pies, T., Schaper, K.-J., Leost, M., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Meijer, L., Kunick, C.: CDK1-inhibitory activity of paullones depends on electronic properties of 9-substituents. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2004**, *337*, 486-492.
- [128] Knockaert, M., Wieking, K., Schmitt, S., Leost, M., Grant, K. M., Mottram, J. C., Kunick, C., Meijer, L.: Intracellular targets of paullones. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25493-25501.
- [129] Kunick, C., Schultz, C., Lemcke, T., Zaharevitz, D. W., Gussio, R., Jalluri, R. K., Sausville, E. A., Leost, M., Meijer, L.: 2-Substituted paullones: CDK1/Cyclin B-inhibiting property and in vitro antiproliferative activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 567-569.
- [130] Xie, X., Lemcke, T., Gussio, R., Zaharevitz, D. W., Leost, M., Meijer, L., Kunick, C.: Epoxide-containing side chains enhance antiproliferative activity of paullones. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 655-661.
- [131] Kunick, C.: Synthese [b]-kondensierter Azepindione durch Dealkoxycarbonylierung. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 579-581.
- [132] Smith, M., Elisberg, E., Sherrill, M. L.: Quinazoline Derivatives. II. Synthesis of 4-(4'-Diethylamino-1'-methylbutylamino)-6-methoxyquinazoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1301-1303.

- [133] Schultz, C.: *Antitumoraktive [d]-anellierte [1]Benzazepin-2-one*. Dissertation Universität Hamburg, **1999**.
- [134] Heck, R. F., Nolley, J. P.: Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.
- [135] Bräse, S., de Meijere, A.: 5. Cross-coupling of organyl halides with alkenes: The Heck reaction In: *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*. A. de Meijere, Diederich, F. (Hrsg.), 2nd Edition, **2004**, Wiley-VCH GmbH, Weinheim, 218 ff.
- [136] Crisp, G. T.: Variations on a theme - recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427-436.
- [137] Claisen, L., Claparède, A.: Condensation von Ketonen mit Aldehyden. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 2560-2468.
- [138] Schmidt, J. G.: Über die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1459-1461.
- [139] Narender, T., Papi Reddy, K.: A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3177–3180.
- [140] Calloway, N. O., Green, L. D.: Reactions in the presence of metallic halides. I. β -Unsaturated ketone formation as a side reaction in Friedel-Crafts acylations. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 59, 809-811.
- [141] Liguori, A., Sindona, G., Uccella, N.: N,O-heterocyclics-14 conversion of isoxazolidines into α,β enones. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1901-1906.
- [142] Edens, M., Boerner, D., Chase, C.-R., Nass, D., Schiavelli, M. D.: Mechanism of the Meyer-Schuster rearrangement. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3403-3408.
- [143] Swaminathan, S., Narayanan, K. V.: The Rupe and Meyer-Schuster rearrangements. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 429-438.

- [144] Hirao, T., Misu, D., Agawa, T.: Oxidative nucleophilic addition of organovanadium reagents to aldehydes with formation of ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7179-7181.
- [145] Labadie, J. W., Tueting, D., Stille, J. K.: Synthetic utility of the palladium-catalyzed coupling reaction of acid chlorides with organotin. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4634-4642.
- [146] Müller, T. J. J., Ansorge, M., Aktah, D.: An unexpected coupling-isomerization sequence as an entry to novel three-component-pyrazoline syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1253-1256.
- [147] Braun, R. U., Ansorge, M., Müller, T. J. J.: Coupling-isomerization synthesis of chalcones. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9081-9094.
- [148] Schramm, O. G., Müller, T. J. J.: Microwave-accelerated coupling-isomerization reaction (MACIR) - a general coupling-isomerization synthesis of 1,3-diarylprop-2-en-1-ones. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2565-2570.
- [149] Liao, W.-W., Müller, T. J. J.: Sequential coupling-isomerization-coupling reactions - a novel three-component synthesis of aryl chalcones. *Synlett* **2006**, 3469-3473.
- [150] Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A.: Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- [151] Heck, R. F.: Arylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by group VIII metal derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.
- [152] Beletskaya, I. P., Cheprakov, A. V.: The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
- [153] Farina, V.: High-turnover palladium catalysts in cross-coupling and Heck chemistry: A critical overview. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553-1582.
- [154] Blaser, H.-U., Indolese, A., Naud, F., Nettekoven, U., Schnyder, A.: Industrial R&D on catalytic C-C and C-N coupling reactions: A personal account on goals, approaches and results. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583-1598.

- [155] Zapf, A., Beller, M.: Fine chemical synthesis with homogeneous palladium catalysts: Examples, status and trends. *Topics in Catalysis* **2002**, 19, 101-109.
- [156] Schmidt, A. F., Halaïqa, A. A., Smirnov, V. V.: Interplays between reactions within and without the catalytic cycle of the Heck reaction as a clue to the optimization of the synthetic protocol. *Synlett* **2006**, 2861-2878.
- [157] Amatore, C., Jutand, A., Suarez, A.: Intimate mechanism of oxidative addition to zerovalent palladium complexes in the presence of halide ions and its relevance to the mechanism of palladium-catalyzed nucleophilic substitutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531 - 9541.
- [158] Ozawa, F., Kubo, A., Hayashi, T.: Generation of tertiary phosphine-coordinated palladium(0) species from Pd(OAc)₂ in the catalytic Heck reaction. *Chem. Lett.* **1992**, 21, 2177-2180.
- [159] Amatore, C., Jutand, A., Khalil, F., M'Barki, M. A., Mottier, L.: Rates and mechanisms of oxidative addition to zerovalent palladium complexes generated in situ from mixtures of Pd⁰(dba)₂ and triphenylphosphine. *Organometallics* **1993**, 12, 3168-3178.
- [160] Jutand, A., Mosleh, A.: Rate and mechanism of oxidative addition of aryl triflates to zerovalent palladium complexes. Evidence for the formation of cationic (σ-aryl palladium complexes. *Organometallics* **1995**, 14, 1810-1817.
- [161] Barabanov, I. I., Fedenok, L. G., Polyakov, N. E., Shvartsberg, M. S.: Transformations of 1-amino-2-(3-hydroxyalk-1-ynyl)-9,10-anthraquinones in the presence of amines. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2001**, 50, 1663-1667.
- [162] Bianco, A., Cavarischia, C., Farina, A., Guiso, M., Marra, C.: A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9107-9109.
- [163] Bianco, A., Cavarischia, C., Guiso, M.: The Heck coupling reaction using aryl vinyl ketones: Synthesis of flavonoids. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2894-2898.
- [164] van Marle, C. M., Tollens, B.: Formaldehyde derivatives of acetophenone. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1923**, 36, 1251-1257.

- [165] Lebedev, M. V., Nenajdenko, V. G., Balenkova, E. S.: Reactions of β -ethylsulfanylpropionyl tetrafluoroborate with electron-rich aromatics: A novel synthesis of aryl vinyl ketones. *Synthesis* **1998**, 89-93.
- [166] Mannich, C., Heilner, G.: Synthese von β -Ketobasen aus Acetophenon, Formaldehyd und Aminsalzen. *Ber. dt. chem. Ges.* **1922**, 55, 356-365.
- [167] Mulvaney, J. E., Dillon, J. G.: Anionic polymerization and copolymerization of acrylophenone. *J. Polymer Sci. A-1* **1968**, 6, 1849-1855.
- [168] Mannich, C., Lammering, D.: Über die Synthese von β -Ketobasen aus fett-aromatischen Ketonen, Formaldehyd und sekundären Aminen. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1922**, 55, 3510-3526.
- [169] van Marle, C. M., Tollens, B.: Formaldehyde derivatives of acetophenone. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1903**, 36, 1251-1257.
- [170] Björnstedt, R., Zhong, G., Lerner, R. A., Barbas, C. F.: Copying nature's mechanism for the decarboxylation of β -keto acids into catalytic antibodies by reactive immunization. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11720 - 11724.
- [171] Bräse, S., de Meijere, A.: 5. Cross-coupling of organyl halides with alkenes: The Heck reaction In: *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*. A. de Meijere, Diederich, F. (Hrsg.), 2. Aufl., **2004**, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 219-220.
- [172] Reetz, M., Westermann, E.: A highly active phosphine-free catalyst system for Heck reactions of aryl bromides. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 39, 170-173.
- [173] Rtishchev, N. I., Nosova, G. I., Solovskaya, N. A., Luk'ysahina, V. A., Galaktionova, E. F., Kudryavtsev, V. V.: Spectral properties and photochemical activity of chalcone derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, 71, 1272-1281.
- [174] Matsushima, R., Murakami, T.: Photoreactions of 3-(2-hydroxyphenyl)-1-(substituted phenyl)-2-propen-1-ones (substituted hydroxychalcones) in organic solvents in the presence and absence of acid. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2215-2219.

- [175] Noyce, D. S., Jorgenson, M. J.: Carbonyl reactions. XII. The kinetics and mechanism of the *cis* to *trans* isomerization of substituted chalcones. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2525-32.
- [176] Clark, F. R. S., Norman, R. O. C., Thomas, C. B.: Reactions of palladium(II) with organic compounds. Part III. Reactions of aromatic iodides in basic media. *J. Chem. Soc.* **1975**, *2*, 121-125.
- [177] Phan, N. T. S., Van Der Sluys, M., Jones, C. J.: On the nature of the active species in palladium catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura couplings - Homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical overview. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *248*, 609-679.
- [178] McOmie, J. F. W., Watts, M. L., West, D. E.: Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289-2292.
- [179] Claisen, L., Eisleb, O.: Umlagerung von Phenolallyläthern in die isomeren Allylphenole. 2. Darstellung der Phenolallyläther. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *401*, 29-31.
- [180] Prühs, C.: *Strukturmodifikationen und Affinitätsuntersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Darponen*. Dissertation Technische Universität Braunschweig, **2007**.
- [181] Suresh Babu, K., Hari Babu, T., Srinivas, P. V., Hara Kishore, K., Murthy, U. S. N., Madhusudana Rao, J.: Synthesis and biological evaluation of novel C (7) modified chrysin analogues as antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 221-224.
- [182] Plé, P. A., Green, T. P., Hennequin, L. F., Curwen, J., Fennell, M., Allen, J., Lambert-van der Brempt, C., Costello, G.: Discovery of a new class of anilinoquinazolin inhibitors with high affinity and specificity for the tyrosine kinase domain of c-Src. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 871-887.
- [183] Boden, N., Bushby, R. J., Clarkson, S., Evans, S. D., Knowles, P. F., Marsh, A.: The design and synthesis of simple molecular tethers for binding biomembranes to a gold surface. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10939-10952.

- [184] Möllenbeck, J. M.: *Inhibitoren tumorrelevanter Proteinkinasen: Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen*. Dissertation Universität Hamburg, **2005**.
- [185] Zhu, W., Ma, D.: Synthesis of aryl azides and vinyl azides via proline-promoted CuI-catalyzed reactions. *Chem. Commun.* **2004**, 888 - 889.
- [186] Lin, W., Zhang, X., He, Z., Jin, Y., Gong, L., Mi, A.: Reduction of azides to amines or amides with zinc and ammonium chloride as reducing agent. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3279 - 3284.
- [187] Dwyer, D. M.: *Leishmania donovani*: Surface membrane carbohydrates of promastigotes. *Exp. Pharmacol.* **1977**, 41, 341-358.
- [188] Stauber, L. A.: Characterization of strains of *Leishmania donovani*. *Exp. Pharmacol.* **1966**, 18, 1-11.
- [189] Pick, N., Cameron, S., Arad, D., Av-Gay, Y.: Screening of compounds toxicity against human monocytic cell line-THP-1 by flow cytometry. *Biol. Proced. Online* **2004**, 6, 220-225.
- [190] Tsuchiya, S., Yamabe, M., Yamaguchi, Y., Kobayashi, Y., Konno, T., Tada, K.: Establishment and characterization of a human acute monocytic leukemia cell line (THP-1). *Int. J. Cancer* **180**, 26, 171-176.
- [191] Mikus, J., Steverding, D.: A simple colorimetric method to screen drug cytotoxicity against *Leishmania* using the dye Alamar Blue[®]. *Parasitol. Int.* **2000**, 48, 265-269.
- [192] Shimony, O., Jaffe, C.: Unveröffentlichte Daten.
- [193] Chena, Q., Ross, A. C.: Retinoic acid regulates cell cycle progression and cell differentiation in human monocytic THP-1 cells. *Exp. Cell Res.* **2004**, 297, 68-81.
- [194] Gates, B. J., DeLucia, M.: The production of oxyluciferin during the firefly luciferase light reaction. *Arch. Biochem. Biophys.* **1975**, 169, 616-621.
- [195] Wermuth, C. G.: *The principles of medicinal chemistry*. 1. Aufl., **1996**, Academic Press, London, 324-326.

- [196] Gringauz, A.: *Introduction to medicinal chemistry: how drugs act and why*. **1997**, Wiley-VCH, New York, 55-58.
- [197] Steinhilber, D., Schubert-Zsilavecz, M., Roth, H. J.: *Medizinische Chemie*. 1. Aufl., **2005**, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 223.
- [198] Callahan, H. L., Portal, A. C., Devereaux, R., Grogl, M.: An axenic amastigote system for drug screening. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 818-822.
- [199] Sereno, D., Lemesre, J.-L.: Axenically cultured amastigote forms as an in vitro model for investigation of antileishmanial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 972-976.
- [200] Azzouz, S., Maache, M., Garcia, R. G., Osuna, A.: Leishmanicidal activity of edelfosine, miltefosine and ilmofofosine. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 60-65.
- [201] Le Pape, P., Pagniez, F., Abdala-Valencia, H.: A new fluorometric method for anti-*Leishmania* drug screening on axenic amastigotes. *Acta Parasitol.* **2003**, *48*, 301-305.
- [202] Croft, S. L., Snowden, D., Yardley, V.: The activities of four anticancer alkyllysophospholipids against *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**, *38*, 1041-1047.
- [203] Armarego, W. L. F., Chai, C. L. L.: *Purification of Laboratory Chemicals*. 5. Aufl., **2003**, MPG Books, Bodmin, Cornwall, 6-52.
- [204] Wieking, K.: *Strukturmodifikationen und Affinitätsuntersuchungen zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Paullonen*. Dissertation Universität Hamburg, **2001**.
- [205] Dunkel, U.: *Die Sonogashira-Reaktion zur Synthese von alkinylierten 1-Benzazepin-2-onen - Darstellung und biologische Aktivität neuer Kinase-Inhibitoren*. Dissertation Technische Universität Braunschweig, **2007**.
- [206] Kung, S.-C., Chang, C.-C.: Preparation of 4-substituted 2-dialkyl-aminoethoxyacetophenone and its analogs. *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 10971-10972.

- [207] Wiley, P. F.: Amebacidal Chromanones. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4205-4209.
- [208] Orazi, O. O., Corral, R.A., Bertorello, H. E.: N-Iodohydantoins. II. Iodinations with 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1101-1104.
- [209] Chattaway, F. D., Constable, A. B.: XVII. - Derivatives of p-iodoaniline. *J. Chem. Soc.* **1914**, 105, 124-131.
- [210] Lee, C. K., Yu, J. S., Ji, Y. R.: Determination of aromaticity indices of thiophene and furan by nuclear magnetic resonance spectroscopic analysis of their anilides. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 1219-1228.
- [211] Pfeiffer, P.: Die Halochromie aromatischer Aminoketone. *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, 441, 228-265.
- [212] Merchant, J. R., Choughuley, A. S. U.: Reactions of chalcones. *Curr. Sci.* **1960**, 29, 93-95.
- [213] Popat, K. H., Kachhadia, V. V., Nimavat, K. S., Joshi, H. S.: Synthesis of some new cyanopyranes and cyanopyridines and their biological activities. *J. Indian Chem. Soc.* **2004**, 81, 157-159.
- [214] Davey, W., Gwilt, J. R.: Chalcones and related compounds. Part I. Preparation of nitro-, amino- and halogeno-chalcones. *J. Chem. Soc.* **1957**, 1008-1011.
- [215] DiCarlo, E. N., Smyth, C. P.: Microwave absorption and molecular structure in liquids. XLVI. The apparent dipole moments of several symmetrical molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1128-1132.
- [216] Dorr, F., Gazis, E.: *UV atlas of organic compounds* **1996**, 1, D10/06.
- [217] Kuroboshi, M., Waki, Y., Tanaka, H.: Palladium-catalyzed tetrakis(dimethyl-amino)ethylene-promoted reductive coupling of aryl halides. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3938-3942.
- [218] Nising, C. F., Schmid, U. K., Nieger, M., Bräse, S.: A new protocol for the one-pot synthesis of symmetrical biaryls. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6830 - 6833.

- [219] Coblenz Society, I., "Evaluated Infrared Spectra Collection": In: *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69*. E. P. J. L. a. W. G. Mallard (Hrsg.), **June 2005**, National Institute of Standard and Technology, Gaithersburg MD, Nr. 2768 (<http://webbook.nist.gov>).
- [220] Meier, H., Aust, H., Ickenroth, D., Kolshorn, H.: Konvergenz von Absorption und Fluoreszenz bei gekreuzt konjugierten Oligomeren aus Chalkon-Bausteinen. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 529-535.
- [221] Debrabant, A., Joshi, M. B, Pimenta, P. F. P., Dwyer, D. M.: Generation of *Leishmania donovani* axenic amastigotes: Their growth and biological characteristics. *Int. J. Parasitol.* **2004**, 34, 205-217.
- [222] Neal, R. A., Croft, S. L.: An *in-vitro* system for determining the activity of compounds against the intracellular amastigote form of *Leishmania donovani*. *J. Antimicrob. Chemother.* **1984**, 14, 463-475.
- [223] Di Giorgio, C., Ridoux, O., Delmas, F., Azas, N., Gasquet, M., Timon-David, P.: Flow cytometric detection of *Leishmania* parasites in human monocyte-derived macrophages: Application to antileishmanial-drug testing. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, 44, 3074-3078.

Verzeichnis wichtiger Internetseiten (Stand: 01.03.2008)

www.clinicaltrials.gov	Überblick über aktuelle klinische Studien
http://www.who.int/tdr	Internetseite des "Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases" (TDR)
http://www.who.int/leishmaniasis/en/	Allgemeine Informationen der WHO über Leishmaniose

Danksagung

Für die Durchführung der biologischen Testungen an *Leishmania donovani* möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. C. L. Jaffe von der Hebrew University of Jerusalem in Israel und seinen Mitarbeiterinnen Frau O. Shimony und Frau Dr. N. Sacerdoti-Sierra bedanken.

Meinen herzlichen Dank für die Erstellung der Abbildungen der 2D-NMR-Spektren sowieso die vielen wertvollen fachlichen Diskussionen möchte ich Herrn Dr. L. Preu aussprechen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. L. Ernst, Frau D. Deuse und Frau P. Holba-Schulz (NMR-Laboratorien der Chemischen Institute der TU Braunschweig) für die Aufnahme der NMR-Spektren, sowie Herrn Dr. U. Papke, Herrn Dr. T. Beuerle und Frau D. Döring (Massenspektrometrie-Laboratorium der Chemischen Institute der TU Braunschweig) für die Erstellung der Massenspektren.

Den Mitarbeiterinnen der Analytischen Abteilung des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig, Frau B. Babic, Frau S. Meyer und Frau P. Reich gilt mein Dank für die Anfertigung der FT-IR-Spektren und Elementaranalysen sowie für die Probenvorbereitung für die NMR-Experimente.

Den Herren K. Hartmann, E. Hinz, F. Roese und M. Söchtig danke ich für die Versorgung mit Chemikalien und Glasgeräten sowie deren technische Unterstützung.

Gedankt sei auch meinen wissenschaftlichen Hilfskräften Frau A.-C. Bürsing und Frau S. Wolff für ihre unterstützende Arbeit in meinem Labor.

Zudem danke ich den ehemaligen und gegenwärtigen Mitgliedern des Arbeitskreises, Frau Dr. S. Kohfeld, Herrn Dr. C. Prühs, Frau Dr. B. Berger, Frau Dr. U. Dunkel, Herrn Dr. H. Stukenbrock, Frau A.-M. Egert-Schmidt, Frau A. Becker, Frau W. Brandt, Frau S. Lütge und Frau N. Tolle, für die erfolgreiche und angenehme Zusammenarbeit sowie allen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie der TU Braunschweig.

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. L. Preu und den Kollegen des 8. Semesters, Herrn Dr. B. Gabriel, Frau H. Köppel, Frau S. Lütge, Herrn F. Kölling, Frau M. Isedor und Frau S. Lucka für die freundschaftliche und kollegiale Zusammenarbeit im Praktikum „Arzneimittelanalytik (Drug Monitoring, toxikologische und umweltrelevante Untersuchungen)“ bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau W. Brandt, Frau S. Lütge und Herrn Dr. L. Preu für die Hilfe beim Lesen der Korrekturen.